Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Néphropathie du purpura rhumatoide chez l'enfant

(à propos de 22 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur HARRAT Fatima-Zahra

Née le 18/11/1987 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Néphrologie

Sous la direction de Professeur: SOUILMI Fatimazohra

Session Mai 2019

Sommaire

INTRODUCTION 8

PHYSIOPATHOLOGIE 10

1. Le rôle des IgA dans la pathogenèse de HSPN 11
2. Les taux d'IgA sériques peuvent ne pas être un marqueur diagnostique du HSPN 11
3. Glycosylation anormale d'IgA1 et son rôle dans la pathogenèse de HSPN 12
4. L'origine biosynthétique de Gd-IgA1. 13
5. Quels sites sur IgA1 contiennent des O-glycanes aberrantement glycosylés? 14
6. Sialylation des molécules d'IgA1 dans les IgAN et HSPN 14
7. Mécanismes possibles impliquant Gd-IgA1 dans le développement de HSPN 14
8. Composition des dépôts immunitaires dans HSPN 16
9. Rôle potentiel du système du complément dans la pathogenèse de HSPN 17
10. Rôle possible des cytokines dans la pathogenèse de HSPN 17
11. Autres mécanismes pathogènes possibles du HSPN 18

MATERIELS ET METHODES 19

1. Matériel 20
   - 1.1. Caractéristique De L'étude : 20
   - 1.2. Critères d'inclusion : 20
   - 1.3. Critères d'exclusion : 20
2. Méthodes : 21
   - 2.1. Recueil des données 21
   - 2.2. Etude statistique 22
   - 2.3. Définitions: 22

RESULTATS 23

1. Données générales. 24
   - 1.1 Incidence. 24
   - 1.2 Le Sexe : 25

1.3 L'Âge : 25
1.4 Antécédents 26
2. Manifestations cliniques et biologiques : 27
2.1. Signes extra rénaux : 27
2.2. Les signes de l'atteinte rénale 28
3. Etude anatomopathologique 30
4. Traitement. 36
4.1. IEC /ARA II 36
4.2. Les corticoïdes 36
4.3. Les immunosuppresseurs 36
5. Evolution: 38
DISCUSSION 39
1. Données Générales 40
2. Manifestations cliniques et biologiques : 42
3. Facteurs de risque de l'atteinte rénale au cours du PR. 46
4. Dépistage de la NPR. 49
5. Etudes anatomo-pathologque : 50
6. Traitement 56
7. Evolution. 67
CONCLUSION 73
RESUME 75
BIBLIOGRAPHIE 79

Liste des Abréviations :

PBR :ponction biopsie rénale

PR :purpura rhumatoide

NPR :néphropathie du purpura rhumatoide

HSP : Henoch Schönlein purpura

HSPN : Henoch Schönlein purpuranéphritis

IGAN : néphropathie à IGA

PN :Protéinurie néphrotique

PNN : protéinurie non néphrotique

ISKDC : l'International Study of Kidney Disease inChild Hood

MO : microscopie optique

IF : immunofluorescence.

PA : pression arterielle

PU : protéinurie

CyA : Cyclosporine A.

DMARD : Disease-modifying anti-rheumatic drugs

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MP :Méthylprédnisolone.

CS : Corticostéroide.

CTX : Cyclophosphamide

RTX : Rituximab

Liste des figures :

Figure1 :IgA1 et sa région charnière avec des glycanes liés à l'O (cercles blancs) et des glycanes liés à N (des cercles noirs).

Figure 2 : Rôle possible des complexes immuns contenant IgA1 et IgA1 dans la pathogenèse de HSPN.

Figure 3 :Purpura nécrotique chez l'une de nos patients ayant bénéficié d'une nécrosectomie et greffe de la peau.

Figure 4 : prolifération extra-capillaire avec nécrose fibrinoide.

Figure 5 :Prolifération endo-capillaire.

Figure 6 : Dépôt d'IGA objectivé à l'IF chez l'un de nos patients

Liste des tableaux

Tableau 1 : Proportion de NPR selon tranche d'âge.

Tableau 2: Manifestations extra-rénales de PR.

Tableau3 : Les signes rénaux au cours du NPR.

Tableau 4 : Indication de PBR chez nos patients.

Tableau 5: Classification d'OXFORD des lésions au microscope optique :

Tableau 6: Proportion des dépôts à l'IF

Tableau 7 : Régime thérapeutique adopté chez nos patients.

Tableau 8 :Âge moyen et sexe ratio dans différents séries de la littérature.

Tableau 9 : L'hématurie lors de la néphropathie du PR

Tableau10 : L'HTA au cours de la NPR selon les séries.

Tableau11 : La protéinurie néphrotique au cours du PR selon les séries.

Tableau 12 : L'insuffisance rénale au cours du PR selon les séries.

Tableau 13 : la classification d'OXFORD

Tableau 14: Lésions histologique selon la classification d'OXFORD en comparaison avec les autres séries.

Tableau 15 : Régime thérapeutique adopté dans notre série en comparaison avec des séries nationales

Tableau 16 : Evolution de la NPR dans notre série en comparaison avec les autres séries de la littérature.

Tableau 17 : Classification des patients selon le nombre des facteurs de risque

Tableau 18 : Comparaison des patients avec et sans insuffisance rénale aigue.

Tableau 19: Lésions glomérulaires selon présence d'insuffisance rénale ou absence

Liste des graphiques

Graphique1:Prévalence de HSPN dans notre série.

Graphique 2 : Nombre de cas de NPR selon l'année.

Graphique 3 : Répartition des cas de NPR selon le sexe.

Graphique 4 : Répartition selon la consanguinité EPARTITION SELON LA CONSANGUINITE

Graphique 5 : Répartition selon la présence d'une infection ORL récente.

Graphique 6: Manifestations extra-rénales de PR.

Graphique7 : Les signes rénaux au cours du NPR.

Graphique 8: Proportion des dépôts à l'IF.

Graphique 9 : Régime thérapeutique chez nos patients porteurs de HSPN.

Graphique 10: Evolution à moyen et à long terme de nos patients

Graphique 11 : classification des patients selon le nombre des facteurs des risques.

Graph 12 : Comparaison des patients avec et sans insuffisance rénale aigue

Graph 13: Lésions glomérulaires selon présence d'insuffisance rénale ou pas

INTRODUCTION

Le Purpura Schönlein Henoch (HSP) a été reconnue pour la première fois en 1801 par Heberden et décrit pour la première fois comme une association d'arthrite par Schönlein en 1837[1], Il s'agit d'une vascularite systémique qui affecte principalement les petits vaisseaux de la peau, des articulations, du tube digestif, l'atteinte rénale est inconstante mais conditionne le pronostic. L'âge moyen des patients atteints de HSP est de 6 ans; 75% des patients ont moins de 8 ans et 90% ont moins de 10 ans [3-5]. Bien que de nombreux antigènes, tels que les aliments, les agents infectieux, les médicaments, les vaccins et les piqûres d'insectes, aient été rapportésdans l' HSP, l'étiologie de cette maladie reste incertaine.6-[8]. La pathogenèse reste également inconnue. À l'heure actuelle, l' HSP est considéré comme une maladie inflammatoire à médiation immunitaire [9].Les IgA et certaines cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse de HSP [10].

L' HSP accompagné d'une atteinte rénale est appelée néphrite du Purpura de Henoch-Schönlein (HSPN) [2]. Environ 20% des patients atteints de HSPN peuvent développer un syndrome néphritique et un syndrome néphrotique [3]. La progression de cette maladie en lésion rénale chronique et en insuffisance rénale terminale est rare car il s'agit d'une maladie auto-limitée [3]. Cette maladie est plus fréquente chez les enfants et se classe au premier rang des maladies rénales secondaires chez l'enfant et en second rang des néphrites secondaires chez l' adulte[4]. Dans une étude sur les HSP chez des adultes asiatiques, 56% d'entre eux présentaient des lésions rénales [5]. L'atteinte rénale se manifeste par une protéinurie, une 'insuffisance rénale précoce, une glomérulosclérose sévère et la formation de croissants sont des facteurs de mauvais pronostic de HSPN [6]. Il a également été rapporté que les lésions tubulaires rénales et la fibrose interstitielle rénale affectent également le pronostic de HSPN [7].

L'objectif de ce travail est de décrire la présentation clinique, biologique, histologique le traitement et l'évolution de tous les cas de purpura rhumatoïde avec atteinte rénale confirmée par une biopsie rénalechez l'enfant dans notre contexte.

PHYSIOPATHOLOGIE

1. Le rôle des IgA dans la pathogenèse de HSPN.

Les mécanismes pathogènes détaillés de l'HSPN n'aient pas été complètement élucidés, néanmoins des perturbations du système immunitaire, notamment des élévations des taux sériques d'IgA1, de complexes immuns circulants contenant de l'IgA1 et de facteurs rhumatoïdes IgA [8-11], des taux sériques élevés de complexes immuns contenant des IgA ont été observés chez des patients atteints de HSPN [12]. En outre, il a été noté que tous les patients atteints de HSP avaient des complexes immuns circulants IgA1 de petite masse moléculaire, mais que seuls ceux atteints de néphrite avaient en plus des complexes immuns circulants de grande masse moléculaire contenant des IgA1-IgG [13].

Le risque de progression de HSPN était associé à une augmentation des taux moyens de protéinurie au cours du suivi et était plus élevé chez les adultes et les femmes [14]. Les complexes immuns contenant des IgA1 sont excrétés en quantités élevées dans l'urine chez les patients atteints d'IgAN et de HSPN et peuvent constituer un marqueur spécifique de l'activité de la maladie et / ou de leur gravité chez ces patients [15, 16].

2. Les taux d'IgA sériques peuvent ne pas être un marqueur diagnostique du HSPN

Bien que les taux sériques d'IgA soient plus élevés chez les enfants atteints de HSP / HSPN que chez les témoins [17], cette anomalie sérique ne constitue pas un marqueur de diagnostic sensible de l'HSP ou de la HSPN. D'autre part, malgré des taux élevés d'IgA sériques circulantes chez les patients atteints de myélome multiple, des cas d'HSPN ont rarement été rapportés chez ces patients [19].

3. Glycosylation anormale d'IgA1 et son rôle dans la pathogenèse de HSPN

HSPN est similaire à IgAN (néphropathie à IGA) en ce sens que l'IgA1, mais pas l'IgA2, se trouve dans les complexes immuns circulants et dans les dépôts immuns mésangiaux [12, 20, 21]. Seuls l'Homme et les primates supérieurs ont des IgA1 [22]. Comme le montre la figure 1, la molécule d'IgA1 humaine a une région charnière contenant jusqu'à six chaînes glycanes liées à un atome d'hydrogène [23, 24] consistant en N-acétylgalactosamine (GalNAc), généralement avec un galactose lié à β1,3 (Gal) y est attaché [25, 26]. La GalNAc et / ou la Gal peuvent ou non être sialylées et l'IgAl du sérum de sujets sains normaux présente de manière prédominante le disaccharide Gal-GalNAc sous ses formes mono- et di-sialylée [27, 28].

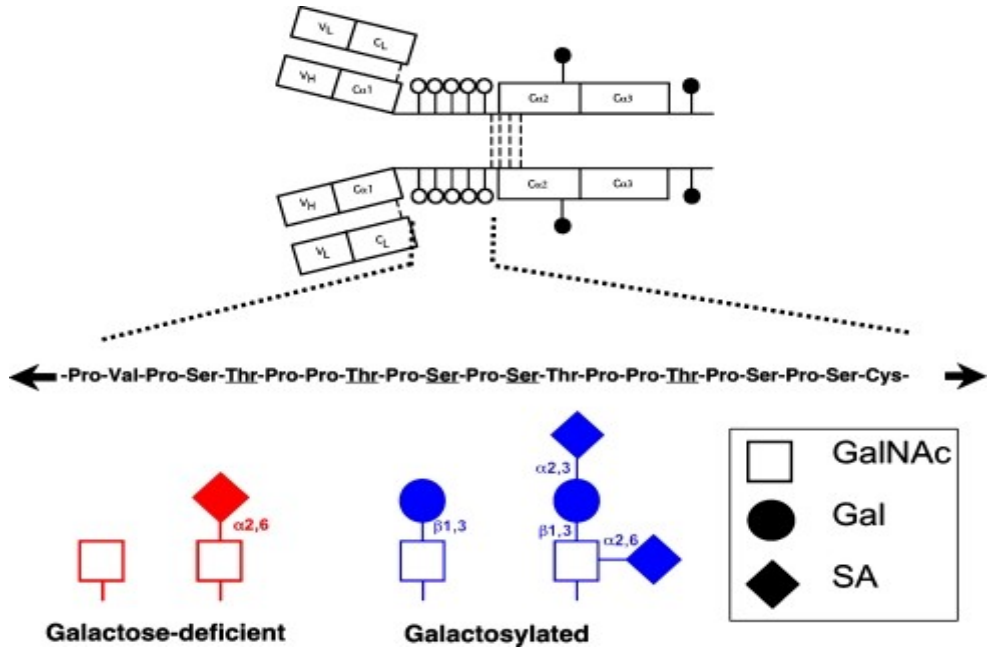


Figure1 :IgA1 et sa région charnière avec des glycanes liés à l'O (cercles blancs) et des glycanes liés à N (des cercles noirs). Les acides aminés soulignés désignent des sites habituels de fixation d'au moins cinq glycanes liés à un atome d'hydrogène [99]. Des exemples de glycanes liés à un O déficients en galactose (de couleur rouge) et galactosylés (de couleur bleue) dans la région charnière de l'IgAl circulante humaine sont présentés en bas. GalNAc, N-acétylgalactosamine; Gal, galactose; SA, acide sialique

De même que chez les patients atteints d'IgAN, une augmentation du taux d'IgA1 (Gd-IgA1) déficient en galactose a été détectée chez des patients atteints de HSPN [29, 30], mais pas chez des sujets présentant d'autres maladies glomérulaires. Avec plusieurs sources de preuves, Gd-IgA1 assume maintenant un rôle pivot dans la pathogenèse d'IgAN et de HSPN. En utilisant la lectine spécifique de GalNAc de Vicia villosa, il a été montré que les patients avec HSPN avaient une liaison de lectine accrue, indiquant des niveaux élevés de Gd-IgA1, tandis que les niveaux de Gd-IgA1 chez les patients avec HSP sans néphrite étaient similaires à ceux d'un contrôle en bonne santé [29].

4. L'origine biosynthétique de Gd-IgA1.

Les cellules productrices d'IgA1 sont situées à deux endroits principaux: les tissus muqueux et la moelle osseuse. Tous deux ont été suggérés comme sites de production

possibles d'IgA1 glycosylée de manière aberrante [32-39]. La galactosylation réduite d'IgA1 O-glycanes a été suggérée par les résultats de la lectine ELISA [29].

5. Quels sites sur IgA1 contiennent des O-glycanes aberrantement glycosylés?

Les tests basés sur la liaison de lectines spécifiques de GalNAc à IgA1 ont indiqué la présence d'une glycosylation aberrante dans les molécules d'IgA1; le test lui-même ne peut pas déterminer si tous les sites contiennent ces anomalies ou si seuls des sites spécifiques sont affectés. L'analyse des molécules d'IgA1 de patients atteints d'IgAN et de HSPN a permis de mieux comprendre la localisation des glycanes aberrants. L'utilisation de protéases spécifiques de l'IgA bactérienne avec la lectine Western blot et la spectrométrie de masse a suggéré la présence d'O-glycanes déficients en Gal (GalNAc terminal ou GalNAc sialylée - voir Fig. 1) à T228 / S230 et S232 dans la région charnière d'IgA1 chez les patients avec IgAN.

6. Sialylation des molécules d'IgA1 dans les IgAN et HSPN

Étant donné que l'acide sialique porte une charge négative élevée, le degré de sialylation peut altérer les interactions de l'IgA1 avec d'autres molécules et donc affecter la clairance des complexes immuns contenant IgA1 et IgA1. Bien que l'élimination de l'acide sialique augmente l'augmentation de l'agrégation des molécules d'IgA1 [50, 51],

7. Mécanismes possibles impliquant Gd-IgA1 dans le développement de HSPN

La figure 2 décrit un mécanisme proposé pour déterminer comment une IgA1 glycosylée de manière aberrante peut devenir néphritogène. Les molécules polymériques de Gd-IgA1 sont reconnues par des antigènes IgA1 ou IgG d'origine naturelle et des complexes immuns circulants se forment [20, 40, 50, 54-57]. En raison de leur taille, les complexes immuns contenant Gd-IgA1 sont moins efficacement absorbés par le récepteur de

l'asialoglycoprotéine dans le foie, ils sont catabolisés et leur quantité augmente dans la circulation [58, 59]. Ces complexes peuvent ensuite se déposer dans le mésangium rénal et provoquer une lésion glomérulaire, probablement en raison de la liaison aux cellules mésangiales conduisant à l'activation cellulaire. En conséquence, les cellules mésangiales commencent à proliférer et à surproduire les composants de la matrice extracellulaire, les cytokines et les chimiokines [29, 60–62]. CD71 (récepteur de la transferrine) s'est avéré être un récepteur de l'IgAl polymérique sur les cellules mésangiales et pourrait fournir un mécanisme permettant de déterminer comment les complexes immuns de Gd-IgA se lient aux cellules mésangiales [63]. L'expression de CD71 à la surface des cellules mésangiales a augmenté chez les patients pédiatriques porteurs d'IgAN et de HSPN par rapport aux enfants atteints d'autres formes de maladie glomérulaire [63]. L'intensité de l'expression de CD71 associée au degré de prolifération cellulaire plutôt qu'à l'intensité de la coloration des IgA. Par conséquent, les processus impliquant le dépôt mésangial d'IgA1, les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'interaction de complexes immuns circulants contenant de l'IgA1 et de récepteurs cellulaires menant à l'activation des cellules mésangiales et à l'initiation de processus inflammatoires glomérulaires doivent être plus complètement définis.

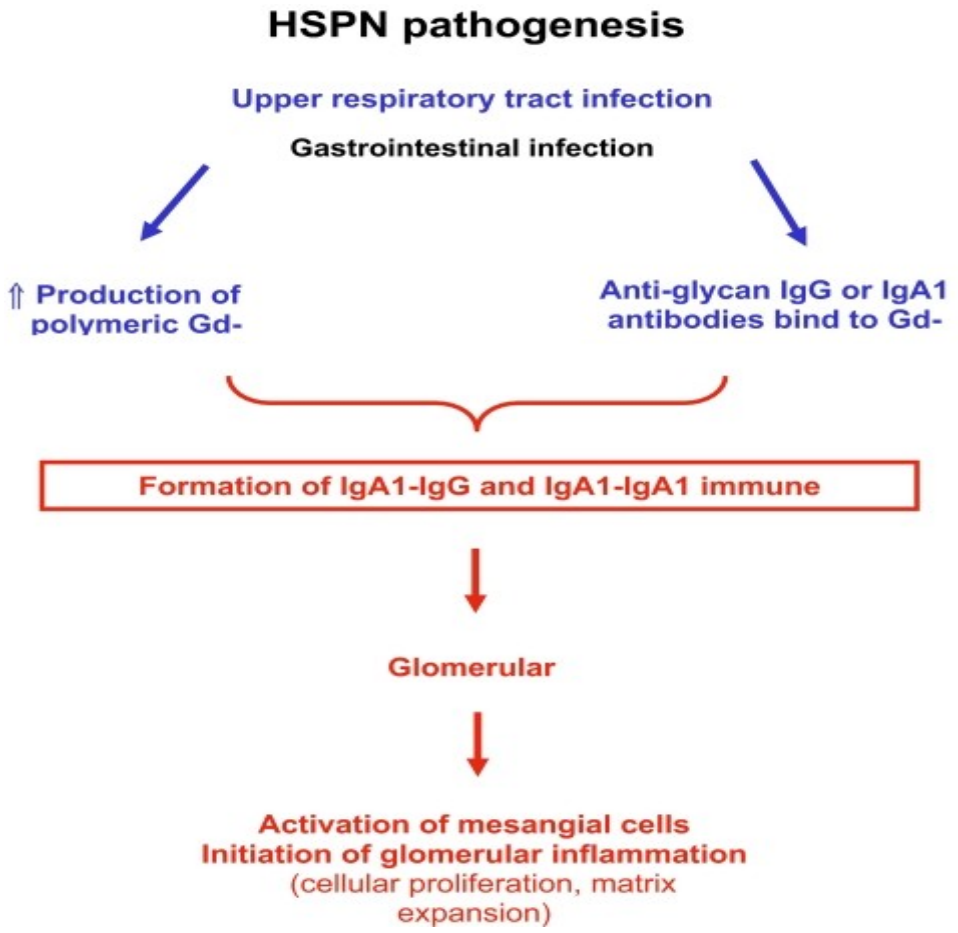


Figure 2 :Rôle possible des complexes immuns contenant IgA1 et IgA1 dans la pathogenèse de HSPN

8. Composition des dépôts immunitaires dans HSPN

Alors que les complexes immuns contenant Gd-IgA1 sont de plus en plus reconnus comme un acteur majeur dans la pathogenèse de HSPN [29, 30].

9. Rôle potentiel du système du complément dans la pathogenèse de HSPN

L'activation du complément semble jouer un rôle important dans la pathogenèse d'IgAN et de HSPN, l'activation du complément glomérulaire pouvant initier la cascade inflammatoire et renforcer la lésion glomérulaire [72]. Bien qu'une hypocomplémentémie ait été rapportée chez certains patients atteints de HSPN [73, 74], elle est généralement transitoire et non liée à la gravité des maladies. Depuis le premier rapport sur une incidence plus élevée des variants nuls C4A ou C4B, ou des deux, chez les patients avec IgAN et HSP [75], des déficiences en C4A et C4B avaient également été décrites chez des patients avec HSPN [76, 77]. En Islande, la fréquence des allèles nuls C4B était significativement plus élevée chez les enfants atteints de HSP que chez les témoins [78]. Le rôle des carences partielles ou complètes de l'isotype C4 dans la pathogenèse de l'HSPN peut être lié à une altération de la capacité de solubulation et / ou d'élimination des complexes immuns [79], mais les mécanismes précis impliqués restent spéculatifs.

Bien que l'on sache depuis longtemps que la voie du complément de substitution est activée chez les patients atteints d'IgAN et de HSPN [80], l'attention s'est tournée vers la voie de la lectine.

10. Rôle possible des cytokines dans la pathogenèse de HSPN

Dans les lignées cellulaires isolées de patients atteints d'IgAN, mais pas celles de témoins, la stimulation par les cytokines a réduit l'expression de la β1,3-galactosyltransférase et de son chaperon moléculaire Cosmc,mais elle a augmenté l'expression de l'α2,6-GalNAc-sialytransférase II. En conséquence, la synthèse de GalNAc sialylée a été améliorée [87], ce qui indique un rôle potentiel de certaines cytokines dans la pathogénie de l'IgAN; ces aspects dans HSPN nécessitent des investigations supplémentaires.

11. Autres mécanismes pathogènes possibles du HSPN

Masuda et al. ont montré que le récepteur de la plasmine associé à la néphrite (NAPlr), un antigène du streptocoque du groupe A, pouvait également jouer un rôle pathogénique chez un sous-groupe de patients atteints de HSPN [88]. Dans une étude de Davin et al., 22 enfants atteints de HSPN ont été comparés à 16 enfants présentant une IgAN. Dans leur cohorte, des taux élevés d'IgE plasmatiques ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints de HSPN (77% versus 44%) [89]. Ils ont émis l'hypothèse que les complexes immuns contenant des IgA pourraient augmenter la production locale d'IgE en stimulant les mastocytes du derme et de l'intestin. Les rôles pathogéniques des IgE restent flous, car le mastocyte ne se trouve généralement pas dans le mésangium [90, 91].

L'activation des éosinophiles a également été proposée pour jouer un rôle dans la pathogenèse de HSPN [92-94]. Les enfants avec HSP, comparés à ceux avec IgAN ou à des témoins sains, présentent des taux plus élevés de protéine cationique éosinophile sérique [93]. Les complexes IgA sériques anti-cardiolipine et anti-phosphatidylsérine-prothrombine étaient tous deux élevés et associés à la gravité de la protéinurie chez un groupe de patients adultes japonais atteints de HSP [95]. Le rôle de ces anticorps IgA dans la pathogenèse chez HSP et HSPN n'est pas clair.

Récemment, l'expression rénale de l'actine du muscle lisse alpha (α-SMA) a également été associée à la progression de l'atteinte rénale chez les patients atteints de HSPN [96].

MATERIELS ET METHODES

1. Matériel

1.1. Caractéristique De L'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective comprenant 22 cas de néphropathie du purpura rhumatoide colligésau service de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès sur une période de 9 ans, de janvier 2010 à Décembre 2018.

Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques,histologiques et thérapeutiques ainsi que l'évolution des patients.

1.2. Critères d'inclusion :

Notre étude s'intéresse à tous les enfants :

- Agés de moins de 16 ans.
- Hospitalisés pour purpura vasculaire avec atteinte rénale type protéinurie et ou insuffisance rénale avec ou sans hématurie et chez qui une ponction biopsie rénale a été réalisée.
- Les PBR ont été examinées au sein de service d'Anatomie pathologique de CHU Hassan II de Fès.

1.3. Critères d'exclusion :

- Patient d'âge supérieur à 16 ans ;
- Patient qui n'ont pas bénéficié de PBR devant l'amélioration spontanée et rapide des signes rénaux ;
- Dossiers manquant ;

2. Méthodes :

2.1. Recueil des données

Une fiche d'Excel a été établie permettant le recueil des données nécessaires à l'analyse de notre série afin de répondre aux objectifs.

Cette fiche précise un ensemble des données recueillies à partir des dossiers médicaux de l'archive du service Pédiatrie :

- Aspects démographiques : l'identité, le numéro d'hospitalisation, l'âge et le sexe ;
- Antécédents personnels et familiaux : Consanguinité, néphropathie dans la famille, prise médicamenteuse, infection ORL ou respiratoire récente ;
- L'aspect cliniques : l'état général, le poids en kilogramme, la taille en centimètre, les constantes physiologique, la Tension artérielle ainsi que les symptômes (Hématurie, syndrome œdémateux, purpura, arthralgie….etc).
- Les données biologiques : l'hémogramme, le bilan d'hémostase ainsi que la fonction rénale (l'urée et la créatinine sanguine), ainsi la protidémie et l'albuminémie ;
- La clairance de la créatinine est calculée par la formule de Schwartz ;
- Données histologiques recueillies à partir des comptes rendus des biopsies rénales examinées au sein du service d'anatomie pathologique au sein du CHU Hassan II Fès.

Les lésions histologiques sont classifiées selon la classification d'Oxford. ;

- Les données relatives aux différents aspects thérapeutiques, à savoir que les mesures de mise en condition et les traitements adjuvants à la corticothérapie ont été identique pour tous les patients,

- Un tableau pour l'évaluation de l'évolution.

2.2. Etude statistique

Les données recueillies ont été codées et saisis sur Excel (Microsoft Office 2013).

2.3. Définitions:

Rémission complète: normalisation de la fonction rénale, du sédiment urinaire (hématurie) et la disparition des symptômes systémiques de la vascularite. La persistance d'une protéinurie n'est pas indicative de vascularite active puisqu'elle peut être le résultat de fibrose ou glomérulosclérose.

Rémission partielle : elle est plus difficile à définir. Pour l'atteinte rénale, une rémission partielle se réfère à la persistance de l'hématurie malgré l'amélioration ou la stabilisation du taux de créatinine sérique et de la disparition des signes extra rénaux.

Maladie résistante: soit un déclin progressif de la fonction rénale, accompagné d'un sédiment urinaire anormal avec hématurie et/ou cylindres hématiques. Soit une persistance ou apparition de nouveaux symptômes systémiques extrarénaux de vascularite malgré le traitement immunosuppresseur.

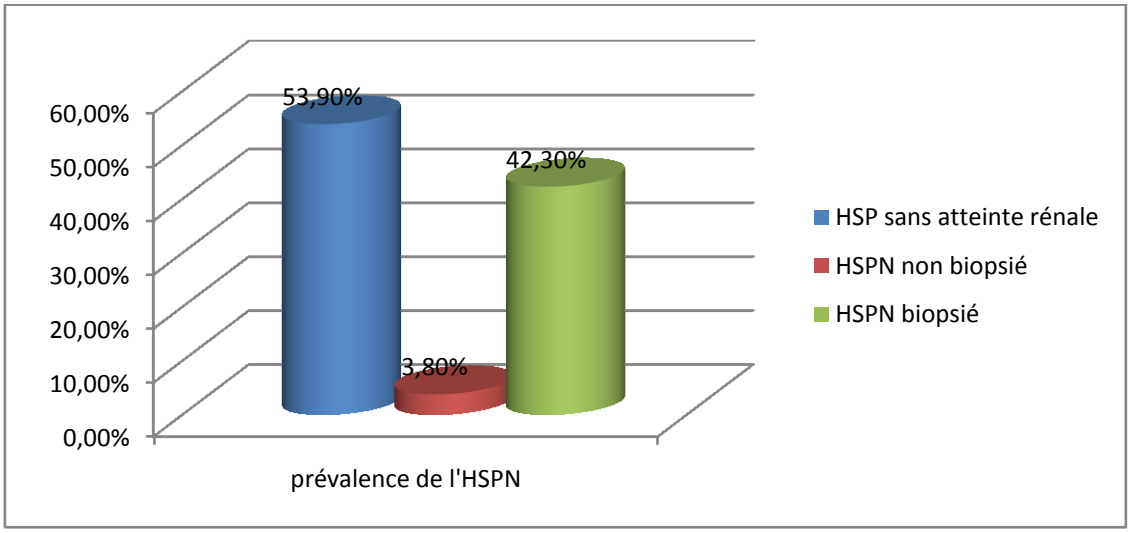
Rechute : Réapparition de manifestation(s) ou apparition de nouvelle(s) manifestation(s) liées à la vascularite systémique : augmentation rapide de la créatininémie accompagnée d'hématurie; signes extra-rénaux, présence à la biopsie rénale de lésions nécrosantes et/ou des croissants cellulaires.

RESULTATS

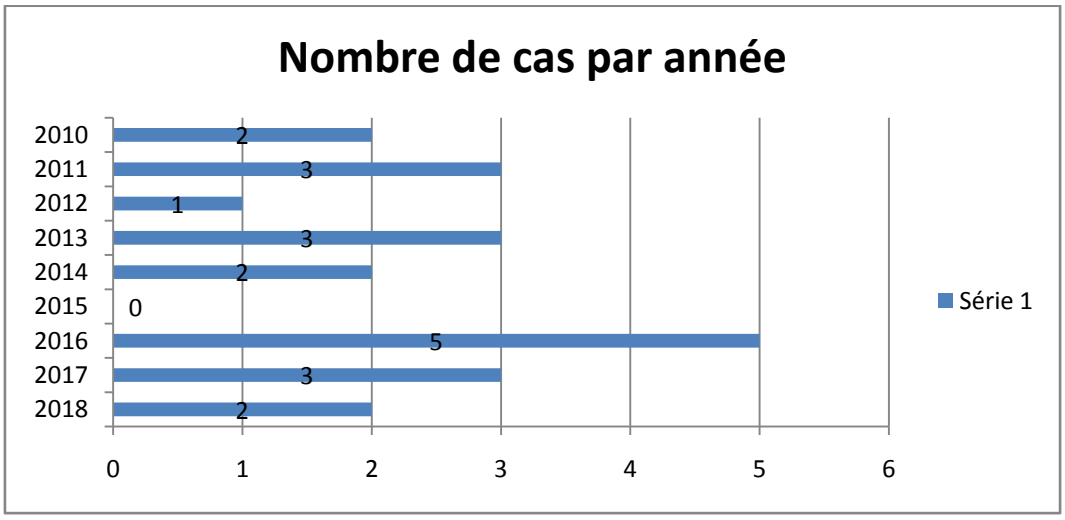
1. Données générales.

1.1 Incidence.

Parmi les 52 cas de purpura rhumatoide hospitalisés en pédiatrie ou aux urgences pediatrique, sur une période de 08 ans allantde janvier 2010 à fin 2018, 22 cas avaient une atteinte rénale ayant nécessité une PBR, deux patients ont amélioré spontanément leur proteinurie et hématurie avant le recours à la PBR, parmi eux, deux patients ont présenté une 2ème poussée rénale pour laquelle ils ont été rebiopsiés.



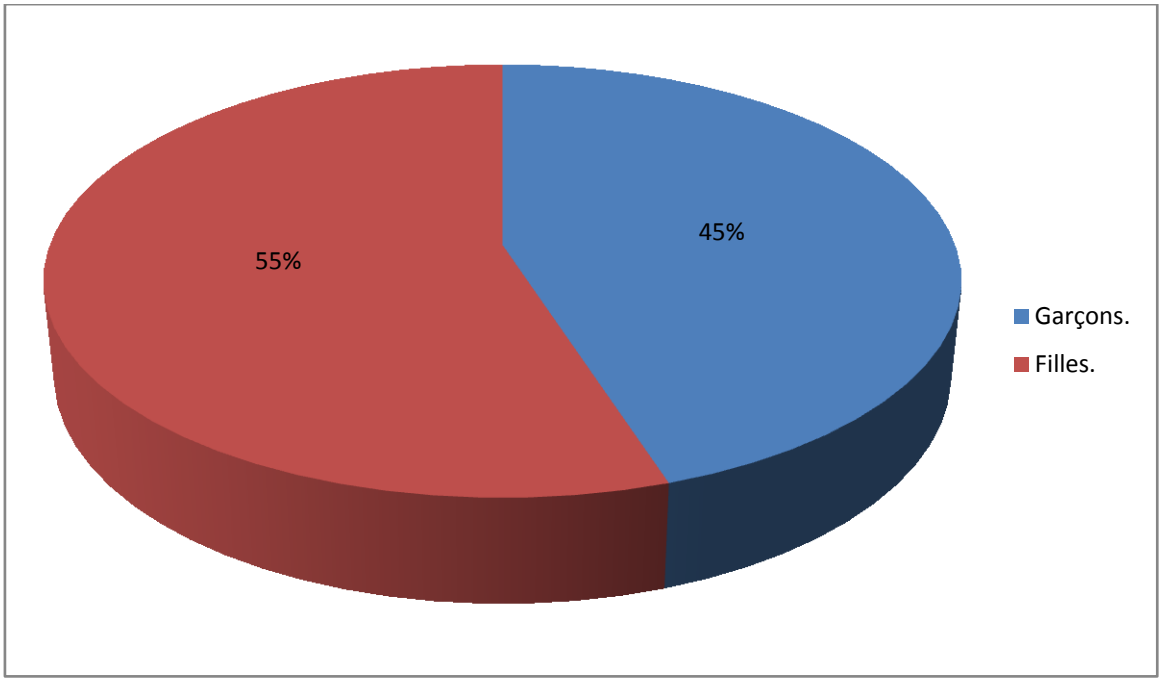
Graphique1:Prévalence de HSPN dans notre série



Graphique 2 : Nombre de cas de NPR selon l'année.

1.2 Le Sexe :

Notre série comprend 10 garçons (45.5%) et 12 filles (55.5%), avec un sex- ratio de 0.83.



Graphique 3 : Répartition des cas de NPRselon le sexe.

1.3 L'Âge :

Dans notre étude, l'âge moyen de découverte de la néphropathie du purpura rhumatoide (HSPN) était de 8.92±3.28 ans.Les extrêmes d'âge se situent entre 4 ans et 15 ans.

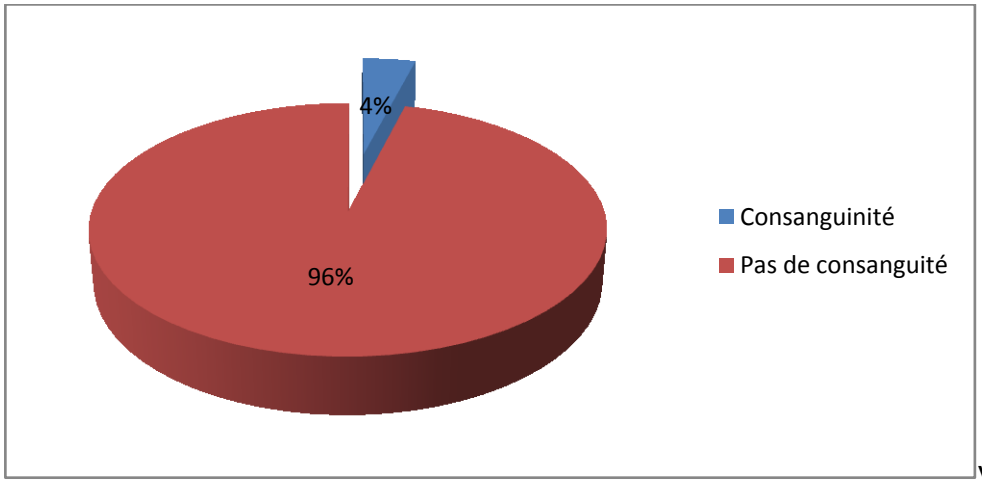
Tableau 1 : Proportion de NPR selon tranche d'âge

Âge	Nombre	Pourcentage
1-7 ans	8	36.4%
8-15 ans	14	63.6%

1.4 Antécédents.

1.4.1. Consanguinité.

On a noté seulement un cas (4 %) de consanguinité de 1er degré,nous n'avons pas noté de cas similaire dans la famille et aucun cas de prise médicamenteuse.

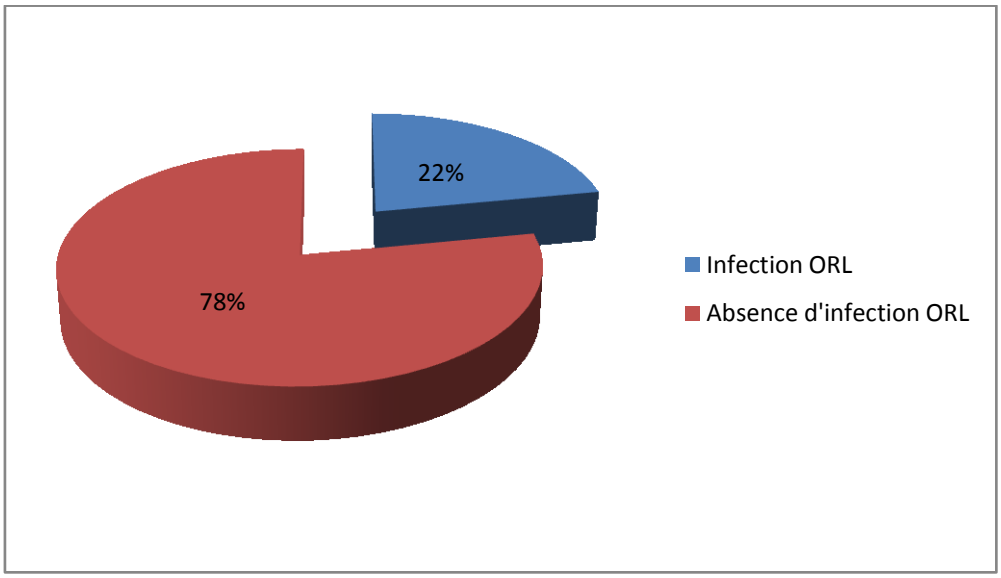


V

Graphique 4 : Répartition selon la consanguinité

1.4.2. Infection otho-rhino-laryngée.

L'infection de la sphère Oto rhino laryngée récente a été décrite chez 6 cas soit 26 %.



Graphique 5 : Répartition selon la présence d'une infection ORL récente.

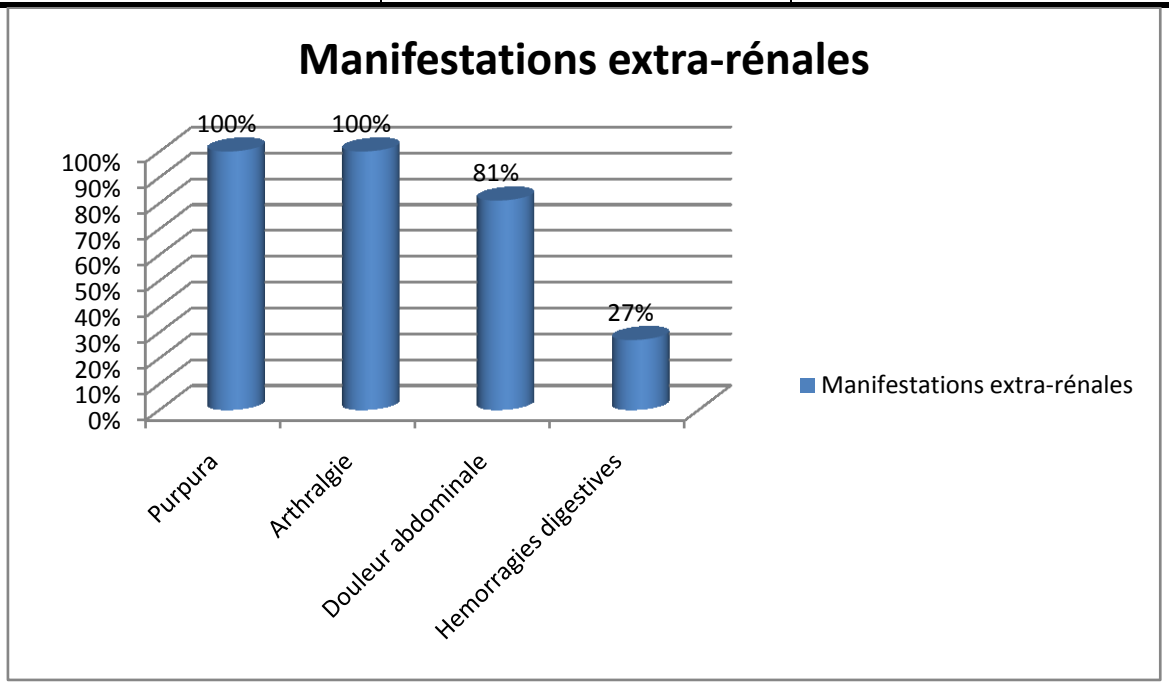
2. Manifestations cliniques et biologiques :

2.1. Signes extra rénaux :

La fièvre était notée chez 3 cas soit 13% ; les lésions de purpura et les arthralgies sont présentes chez tous les patients (100%), associées à la douleur abdominale à type d'épigastralgie, douleur de la fosse iliaque droite chez 18 patients (81%), 3(13%) parmi eux ont présenté une invagination intestinale aigüe associée à une pancréatite aigüe chez un patient.

Tableau 2: Manifestations extra-rénales de PR.

Signes extra-rénaux	Nombre decas	Pourcentage
Purpura	22	100%
Arthralgies	22	100%
Douleur abdominale	18	81%
Hémorragies digestives	6	27%



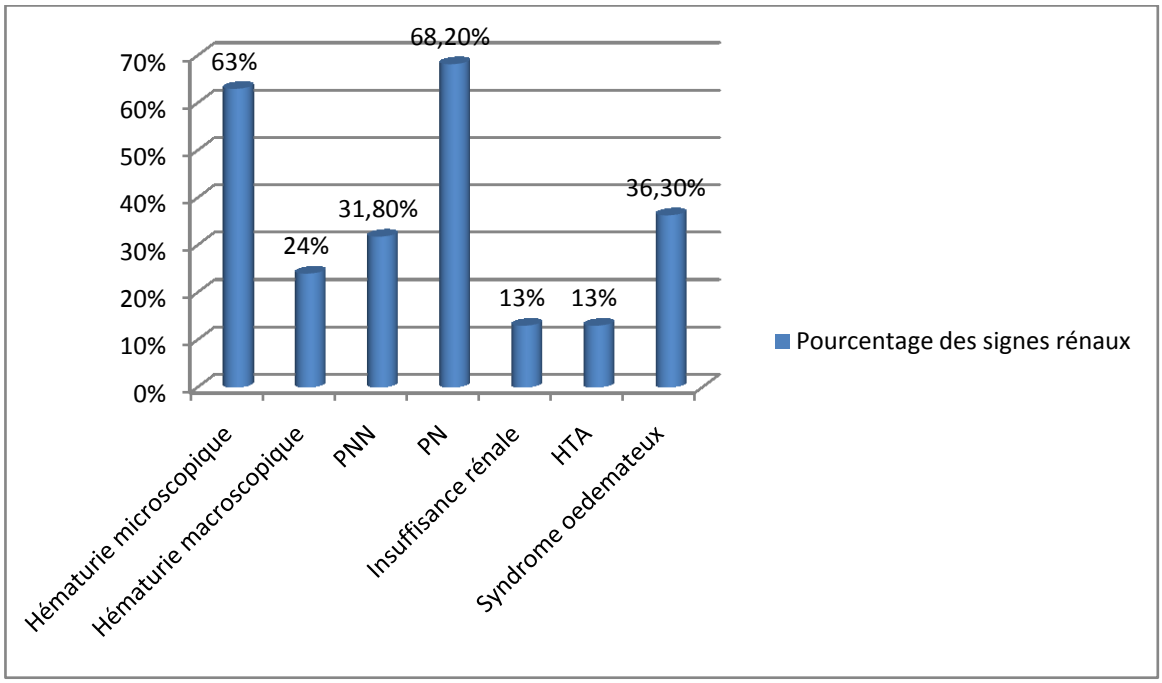
Graphique 6: Manifestations extra-rénales de PR.

2.2. Les signes de l'atteinte rénale

Les signes révélateurs de l'atteinte rénale sont surtout biologiques ; les manifestations cliniques souvent absentesou discrètes.

Tableau3 : Les signes rénaux au cours du NPR.

SIGNES RENAUX	Nb DE CAS	POURCENTAGE (%)
Hématurie microscopique	14	63
Hématurie macroscopique	6	24
Protéinurie non néphrotique	7	31.8
Protéinurie néphrotique	15	68.2
Insuffisance rénale	3	13
H.T.A	3	13
Syndromeœdémateux	8	36.3



Graphique7 : Les signes rénaux au cours du NPR.

2.2.1. Syndrome œdémateux .

Un syndrome œdémateux a été retrouvé chez 8 de nos patients (36,3%).

2.2.2. L'Hypertension artérielle

Dans notre série on a constaté trois (13%) cas d'HTA, deux (9%) malades avaient une H.T.Amodérée contrôlée sous monothérapie et un cas (4.5%)avait nécessité une bithérapie.

2.2.3. L'Hématurie

Six (27%) patients présentaient une hématurie macroscopique, alors que dans 14 (63%) cas, elle était microscopique.

2.2.4. La protéinurie

Tous nos patients ont présenté une protéinurie sur les bandelettes urinaires. Confirmée par le dosage pondérale de la protéinurie de 24h, la protéinurie moyenne était de 112.38±117.66 mg/kg/j, variante entre 12 et 500 mg/kg/j, néphrotique chez 15 (68,2%) patients et non néphrotique chez 07(31.8.%) cas.

2.2.5. L'insuffisance rénale :

Trois (13%) patients ont présenté une insuffisance rénale dont une (4,5%) hémodialysée avec passage à la chronicité puis décédée dans un contexte d'œdème aigue du poumon compliquant une insuffisance rénale avancée après 5 mois de suivi.

La créatininémie moyenne de tous nos patients était de 11±18,24 mg/l variante entre 5 et 85 mg/l.

3. Etude anatomopathologique

3.1. Biopsie cutanée

La biopsie cutanée était pratiquée chez 3 (13%) patients surtout devant l'aspect nécrotique, avec un aspect en faveur d'une vasularite leucocytoclasique.

Figure 3 :Purpura nécrotique chez l'une de nos patients ayant bénéficié d'une nécrosectomie et greffe de la peau.

3.2. Ponction Biopsie Rénale

3.2.1. Indication du PBR :

L'intérêt de la PBR est double: confirmer le diagnostic de PR par l'histologie et préciser la sévérité de l'atteinte rénale en vue d'une décision thérapeutique. Elle est indiquée essentiellement en cas de :

- Glomérulonéphrite rapidement progressive.
- Protéinurie > 1 g/m²/jour.
- Syndrome néphrotique.
- Syndrome néphritique.

- Protéinurie plus modérée mais persistante.[18].

Deux patients avaient fait deux poussées rénales avec 2 PBR. L'ensemble des PBR étudiées est 24.

Tableau 4 : Indication de PBR chez nos patients.

Indication de la PBR	GNRP	Syndrome néphrotique	Syndrome néphritique	Pu supérieure à 1g/m2	Pu plus modérée mais persistante
Nombre de patients	0	11	2	6	5

3.2.2. Microscopie optique :

Le nombre moyen de glomérules retrouvé est de l'ordre de 12.6±6.37 glomérules.

Les lésions glomérulaires sont dominées par :

- Prolifération mésangiale dans 12 cas (50%) ;
- Prolifération endocapillaire dans 05 cas (20%) ;
- Prolifération extra-capillaire dans 02 cas (9%) ;
- Glomerulosclerose dans 03 cas (12.5%) ;
- Croissants fibreux focal et circonférentiel sont retrouvés dans 02 cas (8.33%).
- Epaississement des capillaires glomérulaires dans 03 cas (12.5%).
- Synéchie flocculo-capsulaire dans 06 biopsies (25%).
- Hyalinose segmentaire et focale dans 02 cas (8.33%)
- L'interstitium est :
- Normal dans 08 cas (33.33%),
- Infiltration inflammatoire minime dans 11 cas (45.8%),
- sclérose focale ou diffuse dans 05 cas (20.8%).

- Les tubes sont :
- Normaux dans 13 cas (54.1%)
- Atrophique dans 11 cas (45.8%).
- Les artérioles sont normales.

3.2.3.Classification d'OXFORD :

Fréquence des lésions histologiques selon classification d'Oxford.

Tableau 5: Classification d'OXFORD des lésions au microscope optique :

Variable	Score	PBR	Pourcentage
Hypercellularité mésangiale	M0 ≤ 0,5	12	50%
	M1 >0,5	12	50%
Hypercellularité endocapillaire	E0 : absent	18	75%
	E1 : présent	6	25%
Glomérulosclérose Segmentaire	S0 : absent	16	66.7%
	S1 : présent	8	33.3%
Fibrose interstitielle / atrophie tubulaire	T0 : 0%-25%	22	91.%
	T1 : 26%-50%	1	4.5%
	T2 : > 50%	1	4.5%
Croissants	C0: absent	22	91%
	C1: présent	2	9 %

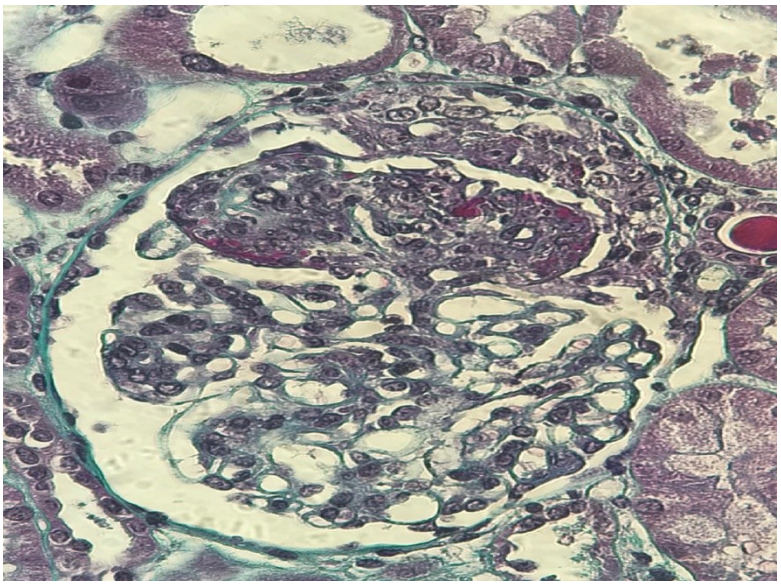


Figure 4 :(Trichrome de masson ;x40): prolifération extra-capillaire avec nécrose fibrinoide objectivée à la PBR de l'un de nos patients

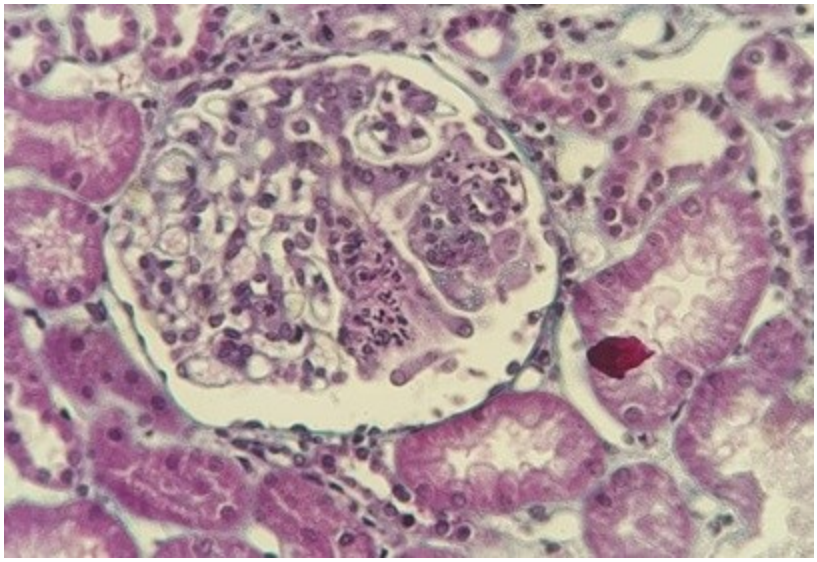


Figure 5 :(Trichrome de Masson ; x40) :Prolifération endo-capillaire chez l'un de nos patients

3.2.4.L'examen à l'Immunofluorescence (IF)

L'examen à l'IF est effectué dans 13 cas (68%), pour le reste des biopsies :

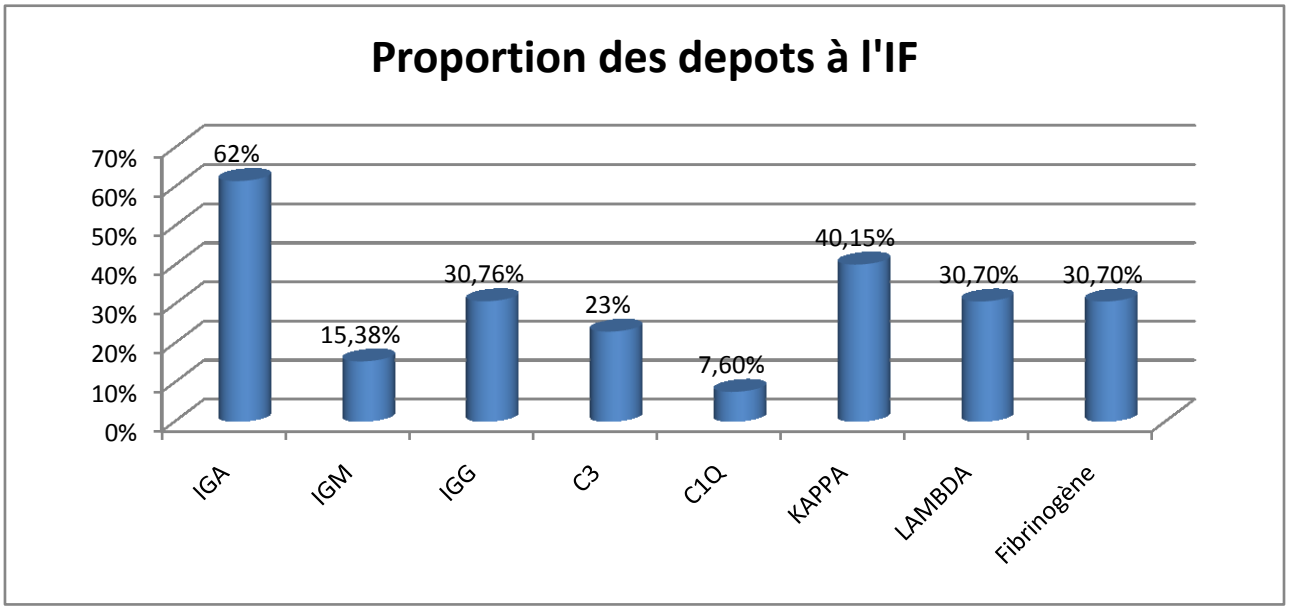
Dans 01 cas les fragments étaient aglomérulaires ;

Dans 10 cas défaut ou manque de réactif ;

La proportion des différents dépôts est illustrée dans le Tableau 5.

Tableau 6: Proportion des dépôts à l'IF

Depots	Nombre	Pourcentage %
IGA	8	61.5
IGM	2	15.38
IGG	4	30.76
C3	3	23
C1Q	1	7.6
Kappa	6	46.15
Lambda	4	30.76
Fibrinogène	4	30.76



Graphique 8: Proportion des dépôts à l'IF.

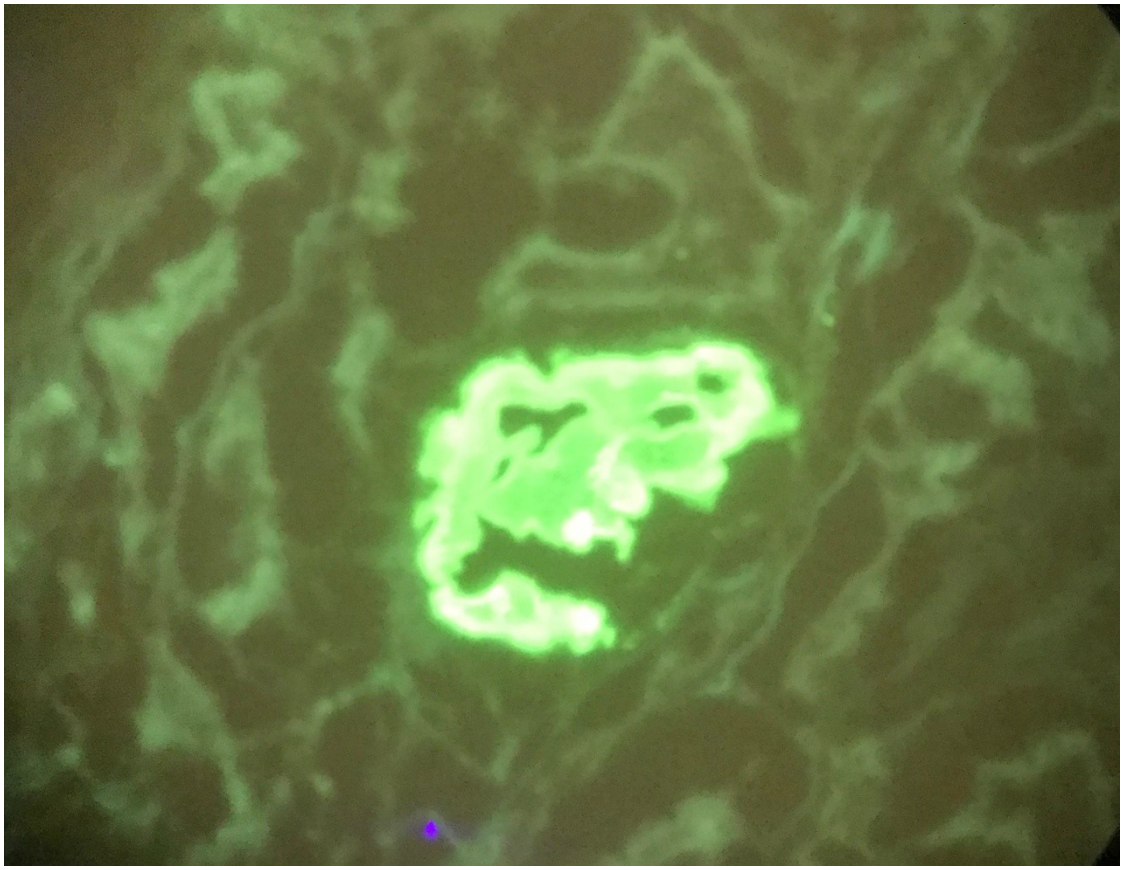


Figure 6 : Dépôt d'IGA objectivé à l'IF chez l'un de nos patients

4. Traitement.

4.1. IEC /ARA II

Le blocage du système rénine angiotensine a été indiqué chez 10 patients (45.5%), à dose de 3mg/kg pour ceux qui ont présenté une hypertension artérielle, et à dose de 1mg/kg pour les autres qui ont gardé une protéinurie positive à distance de la phase aigue.

4.2. Les corticoïdes

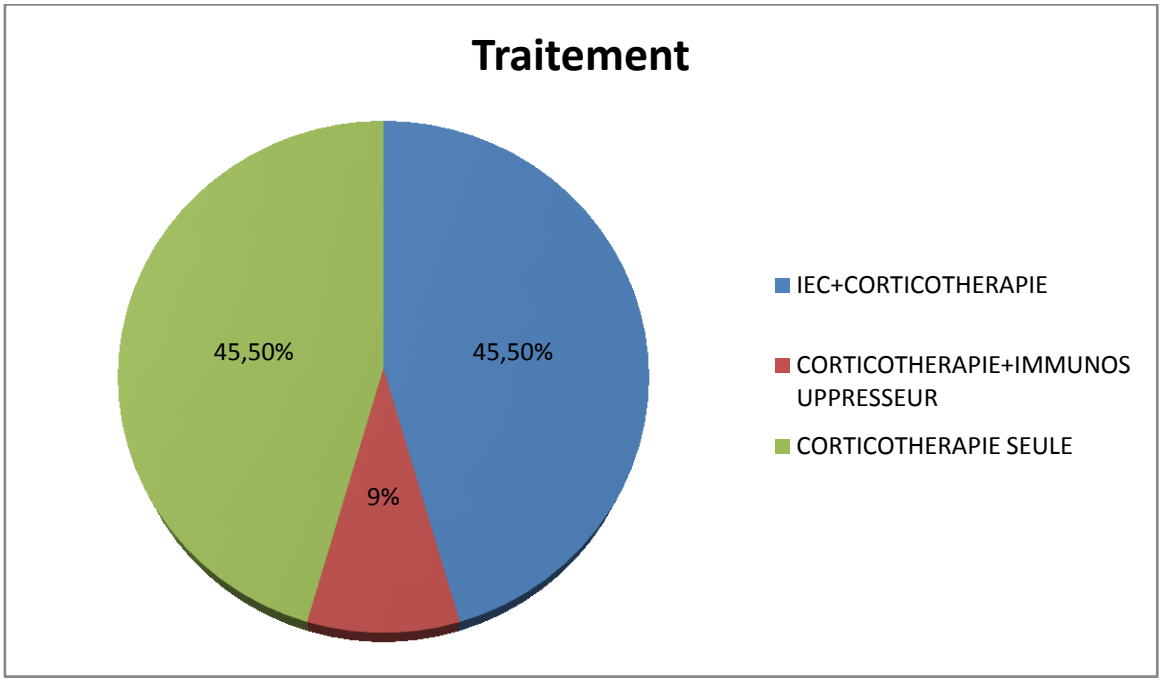
Tous nos patients ont été mis sous une corticothérapie, 22 cas (100%) par voie oral à base de prednisone 2mg/kg/jrdont 21 cas (95.5%) elle était précédée d'un bolus intraveineux de 3 jours de methylprédnisolone,

4.3. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs (Cyclophosphamide) ont été associés aux corticoïdes chezdeux malades; l'indication a été une atteinte rénale ou systémique sévère.

Tableau 7 : Régime thérapeutique adopté chez nos patients.

Traitement	Nombre	Pourcentage
Corticothérapie+IEC	10	45.5%
Corticothérapie+Cyclophosphamide	02	9%
Corticothérapie seule	10	45.5%

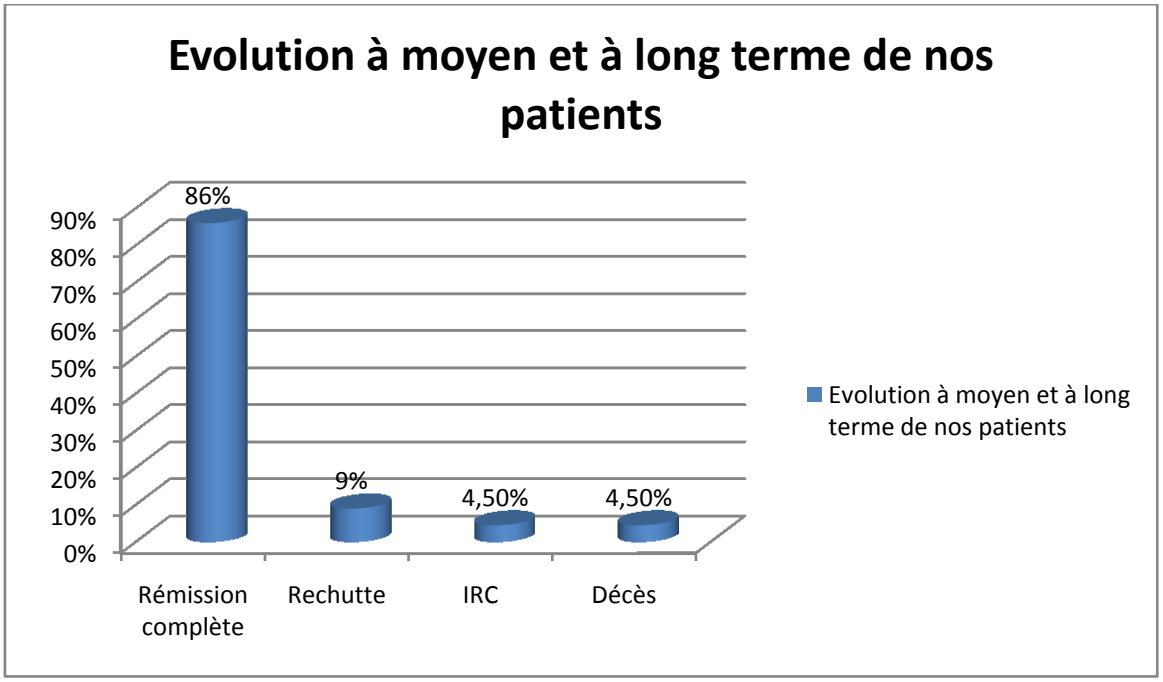


Graphique 9 : Régime thérapeutique chez nos patients porteurs de HSPN.

5. Evolution:

La durée moyenne du suivie est de 2 ans, 91% des patients ne présentaient aucune manifestation néphrologique à la dernière consultation de contrôle. un enfants a présenté une 2 ème poussée à la dose de 2.5mg/kg/jr avec bonne évolution à court et à long terme après reprise de la corticothérapie pleine dose. 2 patients ont présenté une corticorésitance nécessitant la mise sous cyclophosphamide avec bonne évolution à court et à long terme (18 mois)pour un patient et rémission partielle chez le 2 ème après 8 ans de recul

Une patiente a été mise en hémodialyse chronique est décédée après 5 mois de suivi dans un contexte d'OAP (œdème aigû du poumon) massif.



Graphique 10: Evolution à moyen et à long terme de nos patients

DISCUSSION

1. Données Générales

1.1. Incidence annuelle:

L'incidence annuelle des néphropathies du purpura rhumatoide dans notre série est évaluée à 2.4 cas par année, en augmentation par rapport à l'étude monocentrique réalisée au sein du même service entre juillet 2009 et décembre 2013 notant une incidence annuelle de HSPN à 1.5 cas par année (7 cas de HSPN sur 4.5 ans)[36].

La maladie de HSP est assez rare, l'incidence annuelle des HSP avec atteinte rénale en Finlande était de 2 par million d'enfants de moins de 15 ans [123]. L'incidence annuelle de la HSPN chez les enfants italiens était de 1,9 cas par million [124].

1.2. L'âge

Le purpura survient au cours de la deuxième enfance [125] avec un maximum entre 4 et7ans [125, 127, 128; 129]. Mais l'affection peut survenir à tout âge [125]. Le purpura rhumatoïde atteint principalement l'enfant entre les âges de 3 et 15 ans tandis que l'affection est plus rare chez l'adulte [126]. L'âge moyen des enfants avec tableau de la néphropathie du PR est de 8.92 ans, 7.5 ans pour l'étude de Rabat [130],7.3 ans pour l'étude de FIGUERES [131], 7.5 ans pour l'étude tunisien Ben Meriem [132] et pour l'étude Koweitien Abdel-Al YK [133] l'âge moyen est de 5,6 ans.

1.3. LE SEXE

Le sexe Ratio est de 0.83,montrant une prédominance féminine , résultat semblable à celles de l'étude de rabat 0,75[130] , de l'étude Naija [134], et une nette prédominance féminine (12 filles contre 5 garçons) est notée dans l'étudetunisienne Ben Meriem et al [132] alors que dans d'autres études le rapport étaitproche de 1 [135-137] , et il était à 1,4 dans l'étude FIGUERES [131] .
Une prédominance féminine a été rapportée dans l'étude El kahlaoui [138], avec près de 57,14 % de filles. Cette divergence de la prédominance féminine ou masculine dans les diffèrentesétude est dûe en grande partie au caractère sélectif ou pas des série ;

carbeaucoup d'études sont non sélectives incluants les patients avec tableau du purpura rhumatoïde avec ou sans atteinte néphrologique. Nous constatons que les séries sélectives, qui incluent uniquement les enfants atteints du purpura rhumatoïde avec atteinte rénale, comme notre étude font la même constatation.

Tableau 8 : Âge moyen et sexe ratio dans différents séries de la littérature.

Etude	Pays/ville	Nombre de cas	Sexe-ratio	Âgemoyen(ans)
Abdel-Al et al(1990) [139]	Kuwait	55		5.60
Trapani et al (2005) [139]	Italie	180	1.8	6.1
Ben Meriem et al(2006) [132]	Tunisie	67	2.4	7.5
Naija et al (2010) [134]	Tunisie	34	0.61	7.23
O Chen et al(2013) [142]	Chine	120	1.9	6.6
FIGUERES (2014) [131]	France	33	1.4	7.2
Komatsu et al (2015) [140]	Japon	153	0.9	9
Feng et al (2017) [143]	Chine	54	1.7	8.4
Rabat (2017) [130]	Rabat	09	0.75	7.5
Notre série (2019)	Fès	22	0.83	8.9

2. Manifestations cliniques et biologiques :

2.1. Manifestations rénales

2.1.1. Hématurie

L'atteinte rénale du purpura rhumatoide revêt le plus souvent l'allure d'une néphropathie hématurique. L'hématurie est macroscopiquement décelable pendant plusieurs jours ousemaines et constitue le symptôme dominant [125;144].

Dans notre série l'hématurie est notée chez 90% des patients. 100% dans la série de marrakech [145]. L'étude Ben Meriem et al [132] rapportaient l'hématurie dans 75 % des cas.

Et l'étude FIGUERES [131] retrouvait 21% des patients avec hématurie.

Tableau 9 : L'hématurie lors de la néphropathie du PR

ETUDE	Pays/ville	Nombre de cas de NPR	Hématurie (%)
L'étude Ben Meriem et al[132]	Tunisie	67	75%
FIGUERES [131] (Thèse rabat)	France	33	21%
ABID [146]	Tunisie	26	40%
Marrakech (2012) [145]	Marrakech	13	100%
Notre série (2019)	Fès	22	90%

2.1.3.L'hypertension artérielle

Les données sur l'hypertension varient largement selon les séries, dues à la différence des définitions donnée à l'HTA chez l'enfant.

Pour les cas de la NPR, l'HTA est présente chez 13 % des patients, résultat en accord avec les données de la littérature, qui varie de 15 à 33 % des enfants atteints de NPR [147, 134,148,149,130]Figueres [131] rapportaient 24 % d'enfants hypertendus, par contre Komatsu et al [140] notaient 8,9%.

Tableau10 : L'HTA au cours de la NPR selon les séries.

Série	Ville/pays	nombre	Pourcentage d'HTA
Rabat[130]	Rabat	09	33%
Figueres [131]	France	33	24%
Komatsu [140]	Japon	153	8.9%
Notre série (2019)	Fès	22	13%

2.1.4.Protéinurie

La protéinurie est le reflet immédiat du retentissement du P.R. Sur la fonction rénale [150]. Elle est associée à une hématurie dans la majorité des cas. Elle est d'intensité variable.

Dans notre série 15 (68.2%) patients présentaient une protéinurie néphrotique.

Dans une étude ancienne de Sato et al, la NPR était associée à un syndrome néphrotique dans près de 40 % des cas [135] dans 64 % des cas dans une autre étude polonaise [151], l'étude Figueres [131] note 67% du syndrome néphrotique. Une étude plus récente chinoise en 2017, Dan Feng [143] rapportaient le syndrome néphrotique chez 39 % des patients.

Tableau11 : La protéinurie néphrotique au cours du PR selon les séries.

Etude	Nombre de cas	Protéinurie néphrotique%
Figueres [131]	67	67%
Dan Feng [143]	54	39%
Rabat[130]	9	89
Notre série	22	68.2

2.1.5.L'Insuffisance rénale :

La fréquence de l'insuffisance rénale varie entre 3.3 et 20% selon les auteurs. L'insuffisancerénale initiale est assez fréquente ; elle est en règle transitoire imposant rarement unedialyse[145].

Dans notre série, 03 patients (13%) ont présentéune insuffisance rénale aigue, 33% des cas dans la série de rabat [130]. 2 cas (15%) d'insuffisance rénale ont été observés ayant nécessités le recours à l'hémodialyse dans la série de Marrakech[145]. L'étude Figueres[131], notait 27% de patient ayant présentées une IRA au moment du PBR. Trapani et al [141] notaient 2% des patients ayant présentées une IRA.

Tableau 12 : L'insuffisance rénale au cours du PR selon les séries.

Etude	Nombre de cas	Insuffisance rénale %
Figueres [131]	67	27
Marrakech[145]	13	15
Rabat[130]	9	33
Notre série	22	13

2.2. Classification clinico-biologique et indication de PBR au cours de la NPR.

2.2.1. Néphropathie bénigne est définie par:

Une hématurie microscopique ou macroscopique et ou protéinurie minime de 0.150 à 0.3g/m2/jr ou rapport prot U/créat U ≺ à 70mg/mmol :

- Pas de PBR, Surveillance régulière de la PA et de la biologie (rapport Pr u/Cr u sur une miction du matin) initialement 1 fois par semaine puis plus espacée, mais sur une durée prolongée(Surveillance à long terme : Albustix annuel et si positif, dosage de la protéinurie). En cas de persistance à moyen terme (1 mois) d'une protéinurie et d'une micro albuminurie [18].

2.2.2. Néphropathie modérée est définie par :

Une protéinurie modérée : 0.3 à 1g/m2/jr ou protéinurie/créat urinaire de 70 à 200 mg/mmol sans syndrome nephrotique ni nephritique :PBR est indiquée d'emblée [18].

2.2.3. Néphropathie sévère récente: (néphropathie datant de moins de 15 jours) est définie par :

Un protéinurie importante supérieur à 1g/m2/jr avec ou sans syndrome nephrotique ou rapport protéinurie sur créatinine urinaire supérieur à 200mg/mmol :la PBR est indiquée d'emblée [18].

2.2.4. Néphropathie sévère de début indéterminé est définie par:

Un purpura Rhumatoïde datant de plus de 15 jours, sans surveillance néphrologique ounéphropathie datant de plus de 15 jours lors de la 1ère consultation : Indication de Ponction Biopsie Rénale rapide avant démarrage du traitement [18].

2.2.5. Néphropathie sévère avec glomérulonéphrite rapidement progressive.

La PBR est indiquée initialement pour confirmer la gravité des lésions histologique[18].

3. Facteurs de risque de l'atteinte rénale au cours du PR.

Des facteurs de risque possibles d'atteinte rénale chez les enfants durant leur purpura Henoch-Schönlein ont été rapportés au cours de ces dernières années.

Une méta-analyse a été publiée par Mao et al. [107], qui suggérait que l' âge ; l'hypertension artérielle , la consomation de C3, l'anémie , l'hyperurémie; et l'hypoalbuminémie étaient des facteurs de risque d'atteinte rénale chez les patients atteints de HSP.

3.1. Sexe.

Une méta-analyse de Clavino MC et al, basée sur 10 études [102] a montré que les garçons présentent un risque plus élevé d'atteinte rénale que les filles. Ce résultat est similaire à une précédente enquête épidémiologique basée sur 1,1 million d'enfants âgés de moins de 17 ans dans le West Midland, rapportant un ratio garçons / filles de 1,2: 1,0 [108]. Une prédominance masculine a également été rapportée dans d'autres études [104, 109, 110]. Les hormones mâles peuvent jouer un rôle pathogène au cours de l'HSP [119], mais d'autres études ont montré que l'HSPN était plus fréquent chez les filles [103, 120].

3.2 Saignement digestif :

Une méta-analyse basée sur 4 études a montré que les saignements gastro-intestinaux augmentaient également le risque d'atteinte rénale. Même dans ce cas, peu d'articles publiés ont reconnu que les saignements gastro-intestinaux étaient un facteur de risque du HSP [105]. Dans cette étude rétrospective de 141 patients atteints de HSP, Zhao et al. [105] ont montré que la douleur abdominale n'était pas liée au HSPN.

3.3 Purpura récidivante ou persistante.

La plupart des études identifiées ont montré une association importante entre les manifestations cutanées anormales (purpura persistant ou récidive) et l'HSPN [112]. L'étude de Rigante et al. [113] ont montré que seul le purpura persistant plus d'un mois risquait de provoquer une atteinte rénale dans l'HSPN. Le mécanisme est probablement dû à une petite

inflammation vasculaire persistante et à un dépôt de complexes immuns, ce qui déclenche une série de réactions inflammatoires pouvant endommager les tissus rénaux.

3.4.L'hyperleucocytose et la thrombocytose

L'étude Han Chan et al [102]. a montré qu'une hyperleucocytose > 15 000 / mm3 et une thrombocytose > 500 000/ mm3 étaient fortement corrélés à l'atteinte rénale dans le HPS, et un nombre de leucocytes compris entre 10 000 / mm3 et 15 000/mm3 n'est pas lié après analyse statistique à l'atteinte rénale. Le mécanisme peut être une lésion tissulaire induite par des agents inflammatoires sécrétés par des neutrophiles [113]. La thrombocytose peut être un indicateur précoce et utile, et des études préliminaires ont suggéré que la baisse du taux de plaquettes pourrait prévenirl'atteinte rénale [115, 116]. Cependant, une revue systématique et une méta-analyse de 13 essais contrôlés randomisés réalisés par Hahn et al. [117] ont révélé qu'il était inutile de donner des agents antiplaquettaires, tels que le dipyridamole et l'aspirine, pour prévenir une atteinte rénale du HPS. L'héparine peut être efficace mais potentiellement dangereuse et doit être prise avec prudence. En outre, rien n'indique que la prednisone soit bénéfique pour la prévention des lésions rénales du HSP selon Hahn et al. [117] et Chartapisak et al. [118].

3.5.Elevation des ASLO

Les ASLO sont des anticorps spécifiques de la streptolysine, qui s'élèvent en cas d'infection à streptocoque. La plupart des patients avaient également des antécédents d'infection des voies respiratoires supérieures [121] et une forte proportion d'entre eux étaient infectés par des streptocoques. L'étude Ronkainen, J et al a suggéré que l'infection des voies respiratoires supérieures, en particulier l'infection à streptocoque liée à une ASLO élevée, précède l'HSPN [122]. Jusqu'à présent, le mécanisme sous-tendant une association entre une infection des voies respiratoires supérieures avec Aslo élevées et des lésions rénales chez les HSP est inconnu. Selon cette analyse, la CRP élevée n' est pas liée au HSPN.

3.6.Taux d'IgA.

Selon Calvino MC et al [102], certains patients atteints de HSPN avaient une C3

consommé (10% à 20%), une élévation du taux d'IgA (20% à 50%) ou les deux [108]. Fretzayas et al. [106] ont rapporté une élévation des IgA chez 73% des patients atteints de HSP et chez 95% des patients atteints de HSPN, mais ces dernières études n'ont pas confirmé l'augmentation des IgA en tant que facteur de risque associé à la HSPN.

3.7.L'HTA et l'orchite

Bien que certaines études aient prétendu que l'hypertension artérielle et l'orchite pourraient être des facteurs de risque chez les enfants HSP, la méta-analyse de Calvino MCet al [102] a montré que l'hypertension artérielle et l'orchite ne permettaient pas de prédire la survenue d'une atteinte rénale.

4. Dépistage de la NPR.

4.1. Date de survenue de la néphropathie:

Elle survient le plus souvent au cours du premier mois du HSP, rarement avant l'apparition des signes systèmique mais dans 5 à 10% l'apparition des manifestations rénales est tardive après le 3 ème mois même après résolution des atteintes extra-rénales.

4.2. Dépistage de la Néphropathie du purpura rhumatoïde :

Le Dépistage est clinique par la prise systèmatique de la TA, la surveillance de poids et des oedèmes, la diurèse, l'hématurie macroscopique mais essentielement la bandelette urinaire à la recherche de protéinurie ou d'hématurie microscopique. En l'absence d'HTA et de signes urinaires, il n'y a pas d'altération de la fonction rénale.

4.3. Suivi en l'absence d'atteinte rénale initiale

Même si la PA initiale est normale et la bandelette urinaire(BU) est négative, la surveillance des manifestations rénales sur 6 mois s'impose en suivant ce rythme : BU deux fois par semaine le premier mois, une fois par semaine le 2ème et le 3ème mois et deux fois par mois du 4ème au 6ème mois.

Même en l'absence d'atteinte rénale dans la première poussée, la reprise de la même surveillance à chaque poussée, même minime est nécessaire [18].

5. Etudes anatomo-pathologque :

- Elle permettra de poser le diagnostic exacte et de donner une idée sur pronostique et deguider l'attitude thérapeutique [153;154, 152,127].

5.1. L'Examen en microscopie optique :

- Le pronostic des complications rénales au cours du P.R. est lié aux lésions histologiques[144;156], en effet c'est l'étude en microscopie optique qui permet d'apprécier lasévérité éventuelle des lésions glomérulaires. Cette étude histologique peut montrer 4 typeslésionnels [144].

a. La glomérulonéphrite mesangiopathique :

- Elle comporte un aspect de lésions glomérulaires minimes limitées à une certainedensification des axes mésangiaux sans multiplicité du nombre des cellules [144].

b. La glomérulonéphrite segmentaire et focale :

- Elle est définie par la prolifération des cellules mésangiales et des cellules épithélialeslimitées à quelques segments de certains glomérules. Le pourcentage de glomérules atteintsva de 30% à 50% selon LARBRE [144].

c. La glomérulonéphrite endocapillaire diffuse :

- Elle est reconnue à la prolifération isolée des cellules mésangiales dans tous les glomérules.

d. La glomérulonéphrite endo et extra capillaire :

- Elle ajoute à la prolifération mésangiale une prolifération épithéliale réalisant des croissantsentre le floculus et la capsule.

e. Rein fibreux.

Le pourcentage des glomérules comportant des croissants varie de 25% à 100% etconstitue un élément très important pour le pronostic. La classification la plus utilisée pour ladescription de la glomérulonéphrite du PR est celle de l'International Study of Kidney

Disease in Child Hood (ISKDC) :

I Pas de lésions glomérulaires.

II Prolifération mésangiale pure (a : focale ; b : diffuse)

III Prolifération mésangiale avec croissants < 50 % (a ou b)

IV Prolifération mésangiale avec croissants 50 à 75 % (a ou b)

V Prolifération mésangiales avec croissants > 75 % (a ou b)

VI Glomérulonéphrite membranoprolifération.

La plus fréquente est la glomérulonéphrite segmentaire et focale qui englobe 50% descas, La glomérulonéphrite endocapillaire diffuse représente 10 à 15% selon LARBRE [144]. La glomérulonéphrite membranoprolifération est de pronostic très péjoratif mais non spécifique. Il y a de bonnes corrélations entre le type histologique de la néphropathie d'une part ; son expression symptomatique et son évolution d'autre part [157]. Les glomérulonéphrites avec plus de 50% de croissants épithéliaux comportent à la fois la symptomatologie la plus importante [144].Cependant, plusieurs auteurs notent que la symptomatologie néphrologique est d'autantplus bruyante que les croissants épithéliaux sont plus nombreux ; les signes rénaux sont plusmarqués lorsqu'il existe une prolifération mésangiale diffuse. Toutes formes confondues ; unpourcentage de croissants> 50% est toujours associé à un syndrome néphrotique avec ou sans insuffisance rénale [157]. Donc chez les malades présentant une glomérulonéphrite segmentaireet focale lorsque le pourcentage de glomérules touchés est inférieur à 50% ; la symptomatologie rénale est généralement caractérisée par une hématurie et une protéinurie ;l'évolution est favorable. Lorsque le pourcentage de glomérules touchés est supérieur à 50% ; lasymptomatologie initiale est plus sévère et l'évolution est défavorable. En ce qui concerne lesmalades qui présentent une glomérulonéphrite endo et extra capillaire, la symptomatologieinitiale et le pronostic sont dans l'ensemble plus sévères[150]. L'évaluation du pronostique n'est pas toujours aisé d'autant plus que l'atteinte rénale peut s'aggraver au cours des pousséesultérieures du P.R.

5.2. Examen en immunofluorescence:

Des dépôts d'immunoglobuline A de façon prédominante parfois associés à d'autres anticorps sont observés. Un seul glomérule suffit pour le diagnostic car les dépôts sont typiquement dans tous les glomérules. Ils marquent les axes mésangiaux soit de façon globale ou segmentaire, touchant quelques axes. [159] Les autres immunoglobulines ; l'IgM est présente dans 50 % des cas de N-IgA et en cas d'HSF associée, on retrouve des dépôts d'IgM sous mésangiaux. L'IgG est plus diversement trouvée. Possibilité de trouver des chaînes légères kappa (le plus souvent) et lambda. Le C3 accompagne l'IgA dans les dépôts moins souvent que le C4 et du C1q [158].

5.3. Classification histologique :

La classification Oxford de la N-IgA [161], conçue par un groupe de plus de 40 néphrologues et pathologistes représentant le Réseau International de Néphropathie à IgA et la Société de Pathologie Rénale, est unique en son genre en tant que premier schéma basé sur des preuves. [169-171; 172] Les auteurs ont cherché à identifier les lésions histologiques prédisant la progression de la maladie sur une large cohorte comprenant 265 cas de la N-IgA d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie, dont 78% d'adultes. [161-162] .La nouvelle classification histologique inclut les lésions histologiques comme - Hypercellularité mésangiale (M) - Hypercellularité endocapillaire (E) - Glomérulosclérose segmentaire (S) - Atrophie tubulaire / fibrose interstitielle (T) - Présence de croissant (C) Le score MESTC, applique les désignations :

Tableau 13 : la classification d'OXFORD

Variable	Score
Hypercellularité mésangiale	M0 ≤ 0,5
	M1 >0,5
Hypercellularité endocapillaire	E0 : absent
	E1 : présent
Glomérulosclérose Segmentaire	S0 : absent
	S1 : présent
Fibrose interstitielle / atrophietubulaire	T0 : 0%-25%
	T1 : 26%-50%
	T2 : > 50%
Croissants	C0: absent
	C1: présent

Plus de 5 des 16 études (4 asiatiques et 1 européenne avec un total de 1487 patients) ont examiné l'association des croissants (C) avec les résultats cliniques; la métanalyse de ces études a montré que le score C (défini comme la présence de croissants C1ou sont absence C0) était fortement associé à la progression vers l'insuffisance rénale. [163] Elaborer en 2009 puis valider par plusieurs cohortes de patients adulte [164] dont la dernière validation en 2017 [60], Et puis des nombreuses études ont aussi témoigné de sa validité chez l'enfant [166-168].

Tableau 14: Lésions histologique selon la classification d'OXFORD en comparaison avec les autres séries

	Hypercellularité mésangiale		Hypercellularité endo-capillaire		Glomerulosclérose segmentaire		Fibrose interstitielle /Atrophie tubulaire		
	M0	M1	E0	E1	S0	S1	T0	T1	T2
MizerskaWasiak (N=140) [155] Pologne (2016)	22%	78%	79%	21%	71%	29%	83%	17%	
Série de Rabat (n 24)	39%	61%	62%	38%	59%	41%	78%	22%	
Notre série	50%	50%	75%	25%	66.7%	33.3%	91%	9%	

5.4. Microscopie électronique :

Elle montre une hyperplasie des cellules de la matrice mésangiale et des dépôts opaques aux électrons au niveau du mésangium, moins fréquemment, le dépôt est sous endothélial, et occasionnellement sous épithélial. Dans les cas avec lésions minimes en microscopie optique, il a été noté un dépôt modéré avec hyperplasie modérée de la matrice mais sans prolifération cellulaire.

Au niveau de l'épithélium, et c'est l'avantâge du microscope électronique, étalement et la fusion des pédicelles et des prodocytes sont constatés. Cette fusion représente la première atteinte organique glomérulaire. Par contre à ce stade le rein est dit normal au microscope optique. La localisation mésangiale et moins fréquemment sous endothéliale, due à la taille des complexes qui pauvrement solubles, sont incapables de traverser la membrane basale[145].

6. Traitement

Le traitement de la HSPN chez les enfants peut aller du simple stéroïde au traitement combiné par des immunosuppresseurs. Le traitement prophylactique des complications rénales de patients atteints de HSP a parfois été suggéré, mais avec des résultats contradictoires et finalement pas clairement prouvés. Le traitement de la HSPN manifeste comprend les stéroïdes et autres médicaments immunosuppresseurs. La thérapie par impulsion à la méthylprednisolone et la prednisone par voie orale sont testées[173].

Tableau15 :Régime thérapeutique adopté dans notre série en comparaison avec des séries nationales

Série	CS+IEC	CS+Cyclophosphamide	CS seul
Série de Rabat [130]]	74%	6%	9%
Notre série	45.5%	9%	45.5%

Le traitement de la HSPN chez les enfants rejoint celui de la néphropathie à IGA de l'adulte selon les recommandations des KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012 [41]. Cependant, ces recommandations entrent en conflit avec les protocoles cliniques, qui recourent à la méthylprednisolone, d'autres médicaments immunosuppresseurs et les échange plasmatique .Malgré leur similitudes clinique et histologique, la HSPN diffère de la néphropathie à IgA en physiopathologie. Suivre les recommandations KDIGO 2012 pour le traitement de HSPN peut retarder une prise en charge adéquate et par conséquent augmenter le risque de développer une insuffisance rénale chronique à long terme [42].

Le traitement de la néphropathie à IgA est controversé. L'interprétation des études publiées est difficile en raison du nombre réduit des grandes séries pédiatriques, des lésions histologiques différentes entre les enfants et les adultes, et de l'absence d'homogénéité des séries d'enfants étudiées quant au protocole thérapeutique. Beaucoup de ces études montraient l'importance d'arriver à un certainnombre d'objectifs chez les patients avec NIgA pour diminuer le risque d'aggravation de la fonction rénale. Les objectifs actuels sont très stricts: une tensionartérielle en dessous de la normale et la baisse de la protéinurie à moins de 0,5 g/J [130].

6.1. Les moyens thérapeutiques

6.1.1. Les IEC et les ARA II

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont utilisés chez les enfants avec NIgA et NPR comme antihypertenseurs et en même temps commenéphroprotecteurs.

L'inhibition de l'angiotensine avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2) ralentit le taux de progression de la plupart des maladies rénales chroniques protéinuriques, un effet qui est médité au moins en partie en abaissant à la fois la pression sanguine systémique et la pression intraglomérulaire, réduisant ainsi à la fois laprotéinurie et la lésion glomérulaire secondaire[130] .

6.1.2.Stéroïdes

Pendant de nombreuses années, les stéroïdes ont été utilisés comme traitement de première intention de plusieurs néphropathies chez les enfants.

Le traitement proposé de la HSPN avec des stéroïdes pourrait être prophylactique ou pour traiter une néphropathie développée. Comme mesures prophylactiques contre la néphropathie, le traitement des patients atteints de HSP par des corticoïdes a montré des résultats. Dans une étude rétrospective, les patients atteints de HSP, sans signes cliniques

de néphropathie, ont été traités avec la prednisone pendant 21 jours en moyenne. Comparés aux patients non traités, ils ont montré cinq fois plus une diminution de l'incidence de la néphropathie [52]. Une autre étude rétrospective a confirmé ce résultat. En effet, les enfants avec Les HSP et des douleurs abdominales graves traitées précocement avec de la prednisone (2 à 5 mg/ kg / jour) pendant 1 semaine avaient moins de risque d'atteinte rénale par rapport aux groupes contrôles [98]. D'autre part, l'évaluation rétrospective d'une corticothérapie précoce administrée au cours de la phase aiguë du HSP chez 20 enfants ne prévient pas la HSPN,comparativement à 30 enfants non traités [173]. Dans une autre étude, un essai randomisé contrôlé par placebo ont examiné si une administration précoce de stéroïdes réduisait le taux de complications chez les enfants atteint d'HSP. Le traitement par prednisone (2 mg / kg / jour) pendant une semaine, avec sevrage du prednisone au cours d'une deuxième semaine, n'a pas réduit le risque d'atteinte rénale au suivi après un an [97]. La plupart de ces études ont utiliséun traitement stéroïde court limité à 1-2 semaines. Nous supposons que la prophylaxie aux stéroïdes réalisée pourrait être insuffisante pour obtenir une immunosuppression adéquate. Enfin, un nouveau contrôle randomisé deRonkainen, J. et al a été réalisé chez 171 enfants atteints de HSP sévère. Les résultats de cette étude ont montré qu'un début de traitement par prednisone doit être efficace pour modifier, sans toutefois prévenir l'atteinte rénale [86].

Les stéroïdes administrés avec des doses intraveineuses élevées et / ou une administration orale à long terme sont recommandés.

Le traitement de choix de la glomérulonéphrite aiguë par HSP (GN) chez les enfants. La méthylprednisolone était un traitement efficace en cas de GN grave. Ceci est suggéré par de nombreuses études qui rapportent des impulsions de stéroïdes seules ou associées à une thérapie orale. En outre, des patients atteints de glomérulonéphrite grave avec ou sans croissants ont été traités par méthylprednisolone à une dose de 1 000 mg / 1,73 m2 par voie intraveineuse (trois doses tous les deux jours) suivie de prednisone orale pendant 3,5 mois [173]. Des doses intraveineuses élevées ont été démontrées être efficace, en particulier

chez les patients présentants une néphropathie grave de HSP.

En conséquence, la thérapie aux stéroïdes peut être utilisée seule ou combinée / remplacée par d'autres catégories de médicaments, sur la base de la réponse de la maladie (à savoir cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine ou mycophénolatemofétil) [173].

6.1.3. Cyclosporine A et stéroïdes.

La cyclosporine A (CyA) est un médicament immunosuppresseur efficace utilisé pour différents types de glomérulopathies.Elle est fréquemment envisagée dans les cas de HSPN sévère résistant aux stéroïdes.

Plusieurs enquêtes chez les enfants ont montré ces résultats précieux. Dans un essai clinique, de jeunes patients (7,2-15,2 ans) ont présenté une rémission stable après un recul moyen de 6,0 ans. La dose initiale de CyA allait de 4 à 8 mg / kg / jour (concentration sanguine maintenue à 150-200 µg / l). Pendant la phase d'entretien, la dose de CyA était de 1 à 5 mg / kg / jour (concentration sanguine maintenue entre 80 et 100 µg / l). Ces patients ont répondu au traitement par CyA dans un délai moyen de 1,4 mois. Cependant, certains patients semblaient développer une néphrite à CyA-dépendante [82,83]. Deux études rétrospectives des mêmes auteurs ont montré que, la CyA à une dose initiale de 5 mg / kg / jour associée aux stéroïdes pendant 8 à 12 mois devrait être efficace pour atténuer les symptômes rénaux chez les patients atteints de HSP présentant une atteinte néphrotique. [71,81].

6.1.4.Cyclophosphamide et stéroïdes

Le cyclophosphamide est un agent alkylant. L'efficacité de ce médicament est proposée à partir de plusieurs études. Dans un essai contrôlé randomisé de Tarshish, Pet al, les enfants atteints de HSPN sévère ont reçu de la cyclophosphamide par voie orale (90mg / m2 / jour) pendant 42 jours. En fin de suivi, la situation était en grande partie caractérisée par un rétablissement complet (48,2%), mais les patients restants ont présenté des anomalies persistantes (39,3%) et une insuffisance rénale au stade terminal (12,5%)[111].

La cyclophosphamide doit également être utilisée en association avec des stéroïdes. Cette combinaison a entraîné une amélioration de la fonction rénale et une rémission des SN lors d'une vascularite systémique [173]. Dans une étude clinique rétrospective, le traitement de l'HSPN par la cyclophosphamide orale (2 mg / kg / jour, 12 semaines) et la méthylprednisolone (ou la prednisone orale) a significativement réduit la protéinurie sévère [70]. Dans un autre essai clinique, un traitement combiné de cyclophosphamide (2 mg / kg / jour) de 8 semaines avec de la prednisolone orale (1,5mg / kg / jour) chez les enfants atteints de HSPN sévère a également eu un effet bénéfique sur la fonction rénale et la protéinurie [69].

Le cyclophosphamide peut également être utilisé en association avec plusieurs traitements médicamenteux;cyclophosphamide (2,5 mg / kg / jour, 12 semaines), méthylprednisolone (30 mg / kg / jour, maximum 1 g), 3 jours consécutifs) et en association avec des impulsions intraveineuses de l'urokinase (5 000 U / kg / jour, maximum 180 000 U, 7 jours consécutifs) étaient efficaces chez les patients atteints de HSPN sévère[66]. Chez l'enfant, le cyclophosphamide par voie intraveineuse a montré moins d'effets secondaires que l'administration orale [37]. Pour cette raison, le traitement par cyclophosphamide par voie intraveineuse pourrait également être conseillé comme une bonne approche pour la HSPN infantile [111].

6.1.5.Azathioprine ou Mycophenolate Mofetil et les stéroïdes.

L'azathioprine est un médicament immunosuppresseur. Il a été utilisé principalement en association avec des stéroïdes,chez les enfants atteints de HSPN avec présence de croissants. Dans une enquête rétrospective, l'azathioprine (2 mg / kg / jour, environ 15 mois) associé à la méthylprednisolone (30 mg / kg / jour, 3 jours) ou dexaméthasone (5 mg / kg / jour) suivie par la voie orale à base de prednisolone (≈12 mois) était capable de traiter la HSPN sévère chez les enfants [44]. En outre, le traitement précoce a montré des moyens très importants. En effet, dans une autre étude rétrospective, l'azathioprine (1 à 2 mg / kg / jour) et laprednisone (1–2 mg / kg / jour) préviennent la progression des lésions

rénales chez les patients [45]. En plus, l'association azathioprine (2 mg / kg / jour) et corticostéroides pendant 8 mois chez les enfants atteints de HSP (âgés de 4,4 à 17 ans) suivis pendant environ 5 ans en moyenne, peut être bénéfique pour atténuer les anomalies histologiques et améliorer l'évolution clinique [46].La limite des enquêtes effectuées est que le traitement par l'azathioprine a été associé à des stéroïdes et dansun seul essai clinique. Toutes les autres études ont été conçues rétrospectivement.

Le mycophénolate mofétil est un médicament immunosuppresseur qui inhibe la synthèse des purines novo et réduit la production d'anticorps. Ce médicament est présenté comme un traitement sûr et efficace pour le traitement de plusieursmaladies auto-immunes. Par conséquent, ce n'est que récemment qu'il a été signalé comme un moyen sûr et efficace de traiter la néphrite infantile. Ainsi, dans les formes sévères de néphropathie à IgA chez les enfants de moins de 18 ans, le mycophénolate mofétil était efficace à une dose de 1 200 mg / m2 / jour [47]. Dans l' étude de Filler, G et al , la meilleure dose pédiatrique était de 900 mg / m2 / jour (25 ± 10 mg / kg / jour). Des résultats prometteurs ont également été montrés dans un seul cas grave de HSPN [67]. En outre, les enfants atteints de NPR, caractérisée par une hématurie et une protéinurie sévères, ont été traités avec des corticostéroïdes et de l'azathioprine, ensuite par mycophénolate mofétil. Dans l'étude de Shin, J.I. et al, le traitement était probablement efficace [46]. En résumé, très peu de rapports sont disponibles sur le traitement par Mycophenolate mofetil dans la néphrite à HSP.

6.1.6.L'association Urokinase, stéroïdes et cyclophosphamide.

L'urokinase détruit la matrice mésangiale rénale. Pour cette raison, l'urokinase devrait être utilisée dans le but de prévenir la prolifération mésangiale observée lors de la HSPN chez l'enfant [173].

Les dosages ont été discutés par Kawasaki et al. [84,85] dans la néphrite à évolution rapide HSP. L'urokinase a été utilisé en tant que thérapie par impulsion à la dose de 5 000 U / kg / jour (maximum 180 000 U) et administré pendant 7 jours consécutifs. En plus, en

association avec la méthylprednisolone, 30 mg / kg / jour (maximum 1 g / jour) pendant 3 jours consécutifs. Après 6 mois de traitement, une réduction de la protéinurie de 24h. Enfin, la thérapie par impulsion de l'urokinase, en association avec des stéroïdes par voie intra-veineuse, la plasmaphérèse, ou la cyclophosphamide, peuvent être suggérées comme efficaces dans la NPR [84,85]. En résumé, ces rapports ont conclu que l'urokinase, associée à d'autres médicaments immunosuppresseurs, pourrait être efficace.

6.1.7.Rituximab :

Bien qu'il n'y ait pas de définition consensuelle pour un HSP réfractaire, il a été défini comme une récurrence des symptômes après la réduction progressive de la corticothérapie. L'HSP réfractaire a été traité efficacement avec une variété de la maladie immunomodulatrice épargnée par les corticostéroides (CS), les thérapies anti-rhumatismales (DMARD : Disease-modifying anti-rheumatic drugs), y compris l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV), la colchicine, la ciclosporine (CSA), le méthotrexate (MTX), la cyclophosphamide (CTX), le mycophénolate mofétil (MMF) et l'azathioprine (AZA). Pour les HSP réfractaires graves mettant en jeu le pronostic vital, l'agent destructeur de la cellule B, le rituximab (RTX), a été rapporté comme bénéfique pour trois enfants ayant une insuffisance rénale ou une atteinte grave du système nerveux central. Le RTX est un anticorps monoclonal qui se lie au CD20, qui est exprimé sur les cellules B humaines à un taux faible sur un petit sous-ensemble de cellules T. Après la liaison au CD20, il induit une déplétion des lymphocytes B par une cytotoxicité induite par le complément et par les anticorps, bien que certaines preuves suggèrent que certains lymphocytes B tissulaires non circulants lie le RTX et ne sont pas épuisés. Le RTX semble être une alternative pour les patients atteints de HSP réfractaire grave menaçant le pronostic vital, il a été utilisé avec succès chez l'adulte avec HSP réfractaire. Bien que le HSP tende à être une maladie auto-limitée, le taux de récidive est d'environ 16%. Il y a des raisons pour penser que la déplétion des lymphocytes B pourrait être intéressante pour le traitement du HSP réfractaire aux DMARD cortico-dépendant. Ceux-ci incluent le rôle des cellules B présentatrices d'Ag aux cellules T, à la fois en termes

d'amorçage des cellules T et de co-stimulation. En 2009, Donnithorne et al. Ont décrit l'utilisation de RTX dans 3 cas de HSP chroniques réfractaires sévères. Tous les trois cas avaient une atteinte gastro-intestinale, 2 avaient une néphropathie à IGA, et deux avaient une vascularite cérébrale. Deux des trois cas ont été traités avec CTXsans réponse. Les trois cas étaient cortico-dépendants. Ils ont finalement obtenu une rémission avec un traitement RTX et ont été en mesure de réduire progressivement les CS.Depuis ce premier rapport, d'autres ont fait rapport sur l'utilisation du RTX pour le HSP chronique. En 2011, Pillebout et al. Ont rapporté un résultat favorable en utilisant le RTX comme seule immunosuppresseur chez un patient de 22 ans présentant des manifestations cutanées récurrentes sévères et une HSPN à la biopsie rénale. En 2013, Kostik et al. ont rapporté un cas d'une fille de 7 ans fille avec un HSP récidivant grave qui a présenté initialement des symptômes cutanés et gastro-intestinaux qui a répondu initialement aux CS, l'héparine et la plasmaphérèse, mais qui a présenté plus tard Une HSPN de type IV de l'OMS, réfractaire aux CS, CTX, MMF, HBPM et le dypiridamol. La patiente a répondu de manière spectaculaire au RTX avec dégression de la corticothérapie en gardant en entretien l'azathioprine et le cyclophosphamide. Malheureusement, 2,5 ans plus tard, la fonction rénale de cette patiente se détériorait et un traitement ultérieur par RTX n'était pas efficace. Bien que le RTX a été utilisé pour des cas graves réfractaires, son utilisation chez les enfants atteints de HSP sans atteinte extra-rénale grave, cortico-dépendants et réfractaires aux agents DMARD, a été moins bien exploré. Le RTX a permi d'obtenir une rémission clinique. De futures études sont nécessaires pour déterminer Les recommandations pour l'initiation de traitement ainsi que la durée [31].

6.1.8. Thérapies supplémentaires.

a. Plasmaphérèse

Les enfants atteints de HSPN à évolution rapide avec protéinurie néphrotique pourraient être traités par plasmaphérèse. Dans une grande étude multicentrique, 64 enfants atteints d'une forme sévère de la HSPN ont été suivis pendant 1 à 23 ans. Chez ces

enfants, le traitement précoce avec sept séances de plasma échangées semblaient retarder la progression des formes graves de HSPN [53].

b. Immunoglobulines intraveineuses

Le traitement par immunoglobuline intraveineuse (IgIV) s'est révélé efficace pour traiter et protéger la fonction rénale chez l'adulte [173]. Ce traitement a montré une diminution significative de l'albuminurie ainsi que de l'indice d'activité histologique dans les biopsies de suivi. Dans l' essai prospectif non contrôlé portant sur 13 sujets de Rostoker, G et al, la durée du traitement était de 9 mois avec 0,35 ml / kg une fois par semaine pendant 1 mois, suivie de 0,35 ml / kg tous les 15 jours pendant 8 mois supplémentaires. La majorité des patients présentaient une amélioration clinique [49].

c. Facteur XIII

Considérant que les facteurs de coagulation pourraient être modifiés dans les sérums d'enfants HSP, la thérapie de substitution a été également considérée, en particulier, l'activité du facteur XIII doit être diminuée chez les enfants présentant une forme grave duHSP [58], une diminution de l'activité du facteur XIII ainsi qu'un purpura persistant augmenteraient le risque de développer une atteinte rénale chez les enfants âgés de plus de 7 ans atteints de HSP [173]. Dans l'essai clinique contrôlé de D'Amico M et al, chez 24 cas, l'administration intraveineuse de concentré de facteur XIII a amélioré les symptômes rénaux du patient après 3 jours [43].

d. Antioxydants

Un processus oxydatif chronique, déclenché par une inflammation, contribue à l'aggravation des lésions rénales. Tous les dommages oxydatifs et la peroxydation lipidique pourraient également jouer un rôle important dans la pathogenèse des NPR. Dans cette perspective, un antioxydant, tel que la vitamine E, a été considéré comme traitement. Malheureusement, un essai clinique n'a pas démontré son utilité. Après l'initiation de la peroxydation lipidique, la vitamine antioxydante n'a pas donné de résultats thérapeutiques. En particulier, les dommages oxydatifs et l'aggravation de l'évolution clinique ont été

observée malgré une augmentation significative du taux plasmatique de vitamine E [173].

Les acides gras polyinsaturés oméga-3, substances actives importantes de l'huile de poisson, sont capables d'atténuer les réponses inflammatoires tubulo-interstitielles. [173].

6.2. Indications

6.2.1. Néphropathie bénigne

Pas de traitement à réaliser, surveillance régulière de la PA et de la biologie (rapport Pr u/Cr u sur une miction du matin) est nécessaire initialement 1 fois par semaine puis plus espacée, mais sur une durée prolongée(Surveillance à long terme: Albustix annuel et si positif, dosage de la protéinurie). Encas de persistance à moyen terme (1 mois) d'une protéinurie et d'une micro albuminurie, un traitement protecteur rénal par inhibiteur de l'enzyme de conversion est proposé[18].

6.2.2. Néphropathie modérée :

Groupe le plus problématique ; actuellement aucune thérapeutique n'est proposée dans ces formes modérées, mais l'évolution vers des séquelles rénales est possible. Les lésions aiguës peuvent disparaître rapidement, dès la 3ème semaine et laisser la place à des lésions de fibrose. En cas de prolifération mésangiale, il faut mettre une corticothérapie orale, selon le même schéma que celui proposé en relais des perfusions de corticothérapie pour les proliférations endo et/ou extra capillaire : traitement identique aux néphropathies sévères.

En cas de lésions de fibrose résiduelle : poursuite du traitement protecteur rénal par IEC, avec augmentation des posologies etassociation IEC et ARA II. Surveillance rapport Proteinurie/Créatininurie, micro albuminurie sur tous les 2 à 3 mois avec tentative d'arrêt de traitement tous les ans si micro albuminurie physiologique sur plusieurs mois.

6.2.3. Néphropathie sévère récente ou de début indéterminé :

Traitementrapide par Perfusion de méthylprednisone (MP): 3 perfusions de MP à 48 heures d'intervalle, 1 g/1,73 m^2/jour en perfusions sur 3 à 6 heures avec surveillance de la PA, suivied'une corticothérapie orale par prednisone pendant 4 mois,30 à 60 mg/m^2/jour

pendant 1 mois puis décroissance progressive, traitement quotidien ou alterné un jour sur deux. La PBR permettra d'évaluer les lésions persistantes et d'adapter la thérapeutique selon le pourcentage de glomérules atteints,

En cas d'existence de lésions aiguës persistantes, de lésions chroniques (classification de l'ISKDC, index d'activité, index de chronicité) :

- Persistance de lésions aiguës :nouvelles perfusions de Méthylprednisolone, Adjonction de Cyclophosphamide.
- Lésions chroniques à type de fibrose :introduction ou augmentation de dose des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ou association des deux pour une durée minimale de 1 an. Surveillance évolutive de la fonction rénale, du rapport Pr u / Cr u ou de la micro albuminurie : périodicité à adapter à la sévérité de la néphropathie. Au minimum tous les 2 à 3 mois. A long terme, la surveillance doit se prolonger, au moins de façon annuelle, à vie, car il existe des cas de normalisation suivi de réapparition de micro albuminurie[18].

6.2.4.Néphropathie sévère avec glomérulonéphrite rapidement progressive

Le traitement se base sur la perfusion de méthylprednisolone en association avec un autre immunosuppresseur : cyclophosphamide, cyclosporine ou azatioprine. Un traitement antiagrégant plaquettaire à base de dipyridamole et les échanges plasmatiques [18].

7. Evolution.

7.1. Evolution à moyen et à long terme .

Le pronostic du P.R. reste dominé par l'atteinte rénale [125,127].l'évolution de la néphropathie du P.R. est le plus souvent favorable. Les pourcentages de guérison sont ainsi :

- 86% Notre série
- 93%Série de Rabat [130]
- 69.23 % pour ABID [146]
- 46 % pour JOHOLA [174]
- 35 % pour WILHELM[175].
- Comme pour la majorité des auteurs[127, 152], la symptomatologie initiale ainsi que la gravité des lésions histologiques paraissent représenter de très bons critères pronostiques. En effet,on objective une correlation entre l'absence de signes histologiques de gravité et l'évolution favorable des patients dans notre série ainsi que dans la série de Rabat [130] , tous les patients dont la protéinurie estfaible ou modérée sans syndrome néphrotique et sans lésion histologique de sclérose et de fibrose avancées guérissent en moins de six mois [144].

Ainsi dans la série de ABID [146], l'évolution était rapidement favorable sans séquelle en moins de six mois observée chez 18 malades sur 26 soit 69.23 %. Cependant, de rares évolutions défavorables ont été décrites dans la littérature .c'est ainsi que WALKER [176] rapporte l'observation d'un enfant qui avaient une protéinurie initiale < 1g/24h et qui ont développé 56 mois plus tard une insuffisance rénale terminale. D'où la nécessité d'une surveillance prolongée pendant au moins cinq ans de toute atteinte rénale du P.R. [146].

L'évolution de laprotéinurie et l'urémie sera suivie lorsque les valeurs respectives sont anormales. En outre, le syndrome néphrotique n'est pas toujours un facteur de mauvais pronostic et des évolutions favorables sont assez fréquentes [146] :

- Parmi les 41 malades de NIAUDET [157] qui avaient initialement un syndrome

néphrotique sansinsuffisance rénale, 27 sont totalement guéris soit 66%, 8 ont gardés des signes urinaires minimes (19.5%), 5 ont une néphropathie persistante (12%] et un a évolué vers l'insuffisancerénale (2.44%).

- Selon NIAUDET [157], sur 13 malades ayant initialement un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale ; 4 sont cliniquement guéris (38.5%), 3 ont une néphropathie persistante (23%) et 6 ontévolué vers l'insuffisance rénale terminale (46%), 6 mois à 8 ans après le début de lamaladie.
- Dans la série de ABID [146], parmi les 8 syndromes néphrotiques sans insuffisance rénale, 7 ont évoluées favorablement (87.5%), le cas restant a développé une insuffisance rénale terminale au bout de 7 ans (12.5%).
- Dans la série de FARAJ [150], parmi les cinq malades ayant eu un syndrome néphrotique ; 4 ont évolué favorablement (80%), le 5éme a évolué d'un seul tenant vers l'insuffisance rénale terminale au bout de 4mois [20%).
- Dans notre série les 12 malades (54%) ayant un syndrome néphrotique sans insuffisance rénale ; aucun d'entre eux n'a présenté une insuffisance rénale chronique, et parmi les trois patients (13.6%) qui avait une insuffisance rénale initiale,une seule a évolué vers l'IRCT puis décédée par la suite après 5 mois de suivi.
- L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est constatée chez 3 malades dans la série deABID [146] soit (2.5%), 11.8% pour NIAUDET [157], 5 % pour LEVY [177] 5% dans la série de Marrakech et 4.5% dans notre série.

Tableau 16 : Evolution de la NPR dans notre série en comparaison avec les autres séries de la littérature.

Série	Guérison complète	IRC
NIAUDET [157]	66%	5%
ABID [146]	69.3%	2.5%
Notre série	86%	4.5%

7.2. Facteurs pronostic pour l'évolution vers l'IRC:

Les facteurs des risques de progression vers l'IRCT à 20 ans sont :

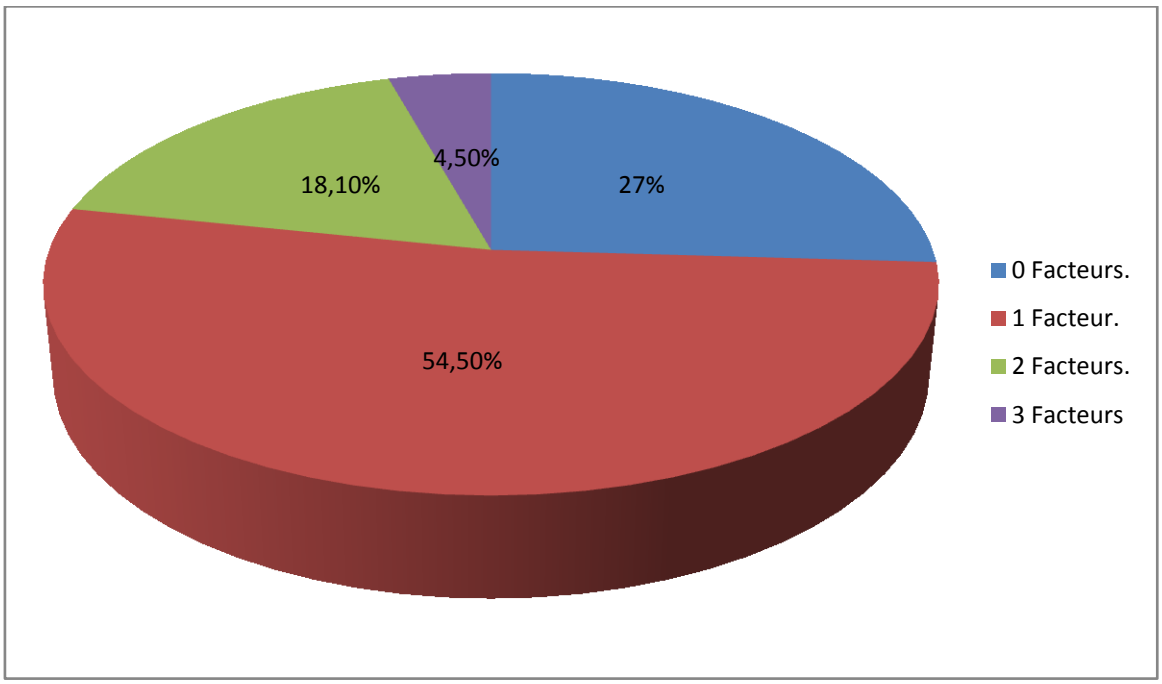
1. L'insuffisance rénale au diagnostic.
2. La protéinurie >1g/24h,
3. L'HTA,
4. La sévérité histologique [114].

Les lésions sévères histologique comme une glomérulosclérose généralisée ou segmentaire, une fibrose interstitielle, une nécrose segmentaire et la présence de croissants.Yoshikawa et coll montraient que la survie rénale à sept ans est de 99% quand la protéinurie est inférieure à 1g/24h et la créatinine sérique inférieure à 150 mmol/l, 87% quand l'un des paramètres est supérieur à ces valeurs, et 21% lorsque les deux paramètres dépassent ces valeurs [180].

Nous avions classés les patients selon le nombre des facteurs présents, plus la majorité de nos patients n'avait qu'un seul facteur ou aucun facteur de risque de progression.

Tableau 17 : Classification des patients selon le nombre des facteurs de risque

Nombre de facteurs de risque	N	%
0 Facteurs	6	27%
1 Facteurs	11	54.5%
2 Facteurs	4	18.1%
3 Facteurs	1	4.5%



Graphique 11 : classification des patients selon le nombre des facteurs des risques

7.2.1.Facteurs pronostiques cliniques.

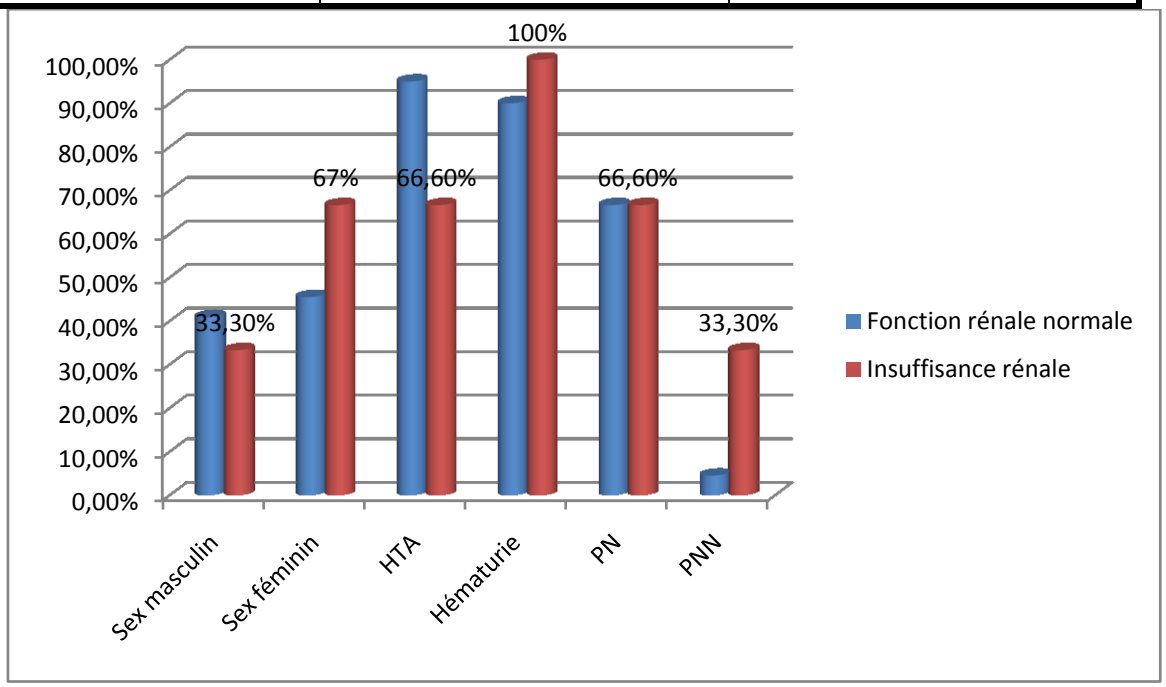
La corrélation entre le sexe et la présence de l'insuffisance rénale initiale, montre que les filles ont tendance à avoir une altération de la fonction rénale plus que les garçons.

La présence de l'HTA est souvent accompagnée d'une insuffisance rénale aigue, 55% des patients hypertendus ont une fonction rénale altérée au moment du diagnostic.

La protéinurie néphrotique est un facteur pronostique de la gravité du tableau clinique, 66.6% (2/3 patients)des patients ayant présenté une insuffisance rénale aigueont une protéinurie néphrotique, contre 66.6% des patients avec fonction rénalenormale.

Tableau 18 :Comparaison des patients avec et sans insuffisance rénale aigue

	Fonction rénale normale	Insuffisance rénale
Sexe masculin	40.9%	33.3%
Sexe féminin	45.5%	66.6%
HTA	95%	66.6%
Hématurie	90%	100%
PN	66.6%	66.6%
PNN	33.3%	33.3%



Graph 12 : Comparaison des patients avec et sans insuffisance rénale aigue

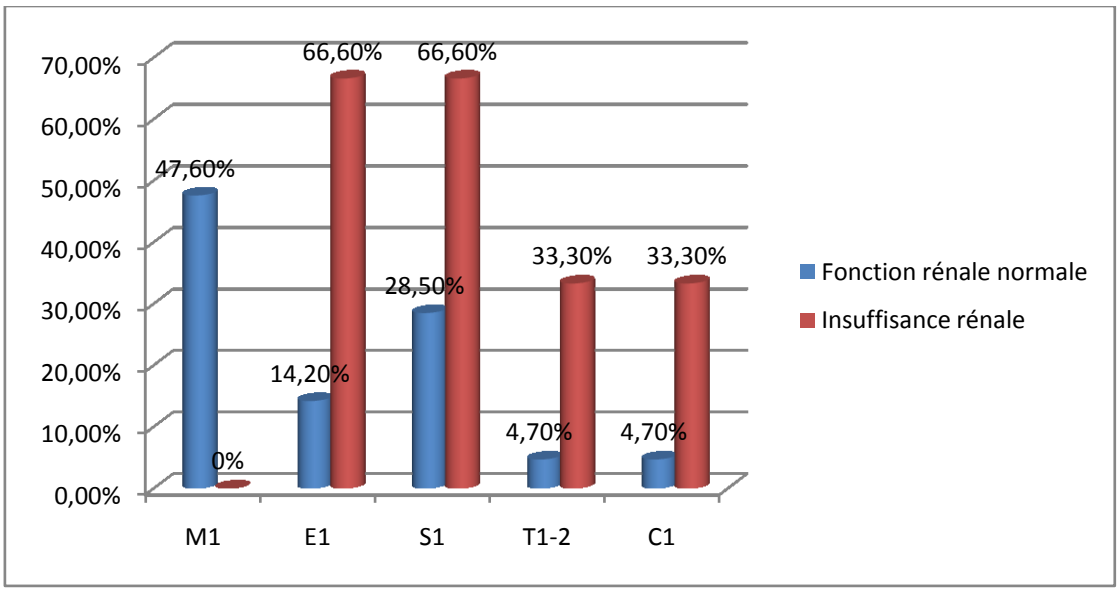
7.2.3.Facteurs pronostiques histologiques :

Dans notre série, les patients qui ont présenté un tableau clinique avec insuffisance rénale aigue, avait plus des lésions de sclérose glomérulaire et plus

des croissants fibro-épithéliale, que le groupe sans insuffisance rénale aigue.

Tableau 19: Lésions glomérulaires selon présence d'insuffisance rénale ou absence

	Fonction rénale normale	Insuffisance rénale
M1	47.6%	0%
E1	14.2%	66.6%
S1	28.5%	66.6%
T1-2	4.7%	33.3%
C1	4.7%	33.3%



Graph 13: Lésions glomérulaires selon présence d'insuffisance rénale ou pas

CONCLUSION

La Néphropathie du Purpura rhumatoïde. Malgrésa physiopathologie commune avec la maladie de Berger leurs manifestations cliniques ainsi que leur prise en charge sont différents.

L'hématurie macroscopique et la protéinurie faisants suite à une infection des voies aériennes supérieures sont les plus observées associés à un purpura ; arthralgies et douleurs abdominales.

La PBR est l'élément clé pour confirmer le diagnostic ainsi que pour évaluer le pronostic.

La corticothérapie associée au traitement néphroprotecteuroccupent une place primordiale dans la prise en charge.

L'évolution sous traitement est favorable dans la majorité des cas. Notre étude à fait sortir les différents aspects épidémiologiques, cliniques,histologiques ainsi que la prise en charge.Nous soulevons l'intérêt d'un suivi à long terme et l'initiation du traitementprécoce.

RESUME

La néphropathie du purpura rhumatoïde chez l'enfant

A propos de 22 cas

Introduction : Le Purpura Henoch Schönlein est une vascularite systémique des petits vaisseaux qui touche principalement la peau, des articulations, du tube digestif. L'atteinte rénale est inconstante mais elle conditionne le pronostic. C'est l'une des plus fréquentes vascularites de l'enfant. Environ 40% -50% les enfants atteints de HSP développent une néphrite (HSPN) dans les 4 à 6 semaines de la présentation initiale.

Objectif : Décrire la présentation clinique, biologique, histologique le traitement et l'évolution de tous les cas de purpura rhumatoïde avec atteinte rénale.

Matériel et méthodes : Nous avons recensé tous les cas de purpura rhumatoïde avec atteinte rénale ayant nécessité une ponction biopsie rénale, hospitalisés au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès du 1 er janvier 2010 au 31 Décembre 2018 à travers une étude rétrospective .L'analyse statistique a été réalisée en utilisant des fiches Excel.

Critères d'exclusion : les purpuras rhumatoïdes sans atteinte rénale.

Résultats : 22 cas de purpura rhumatoïde avec atteinte rénale, l'âge moyen dans notre série est de 8.92±3.28 avec des extrêmes entre 05 à 14 ans, et un sexe ratio à 0.83(10H/12F). Les indications de la PBR étaient une protéinurie supérieure à1 g/m²/jour , un syndrome néphrotique , un syndrome néphritique une protéinurie plus modérée mais persistante.

Une protéinurie d'ordre néphrotique était présente chez 50%, associée à une hématurie dans (90%) des cas, une HTA était présente chez 13% des patients, et trois patients (13%) présentaient une insuffisance rénale avancée nécessitant l'hémodialyse dans un cas.

Les lésions observées à la microscopie optique étaient selon la classification d'Oxford: M1 (50%), E1 (25%), S1 (33%), T1 (4.5%), L'examen à l'IF est effectué dans 13 cas (68%) avec dépôts d'IGA chez 61.5% des patients.

Les lésions de purpura et les arthralgies étaient présentes chez tous les patients

(100%),associé à des douleurs abdominales à type d'épigastralgies ou/et de douleur de la fosse iliaque droite chez 18 patients (81%) , trois (13%) parmi eux ont présenté une invagination intestinale aigüe.

Tous les patients ont été mis sous corticothérapie par voie orale à base de prednisone et dont 21(95%) cas elle était précédée de bolus de méthylprednisolone ; en association aux immunosuppresseurs dans seulement 2 cas (9%), 10 patients soit (45.5%) ont été mis sous inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone.

L'évolution était favorable chez 21(95%) de nos malades, contre un décès unique recensé dans le cadre d'un œdème aigu du poumon compliquant une insuffisance rénale chronique terminale et 2 rechutes qui ont bien évolué par la suite avec un recul de 18 mois pour le premier et 8 ans pour le deuxième cas.

Discussion : La maladie HSP est assez rare, l'incidence annuelle des HSP avec atteinte rénale en Finlande était de 2 par million d'enfants moins de 15 ans . Chez l'adulte, elle est beaucoup plus rare (0.1 à 0.8/100,000) et classiquement plus sévère. Le diagnostic est généralement fait par l'associations de manifestations rénales à la triade classique du purpura rhumatoide ;purpura palpable,(en particulier sur les surfaces d'extension des membres inférieurs, des bras et de la fesse), arthralgie ou arthrite et douleurs abdominales. La HSPN représente 5,1% des enfants atteints de l'insuffisance rénale chronique terminale en Europe. Les manifestations de HSPN incluent une hématurie microscopique ou macroscopique, une protéinurie avec ou sans syndrome néphrotique, une insuffisance rénale et une hypertension artérielle. Le traitement de la HSPN chez les enfants rejoint celui de la néphropathie à IGA de l'adulte selon les recommandations des KDIGO 2012. Cependant, ces recommandations entrent en conflit avec les protocoles cliniques, qui recourent à la méthylprednisolone , d'autres médicaments immunosuppresseurs et les échange plasmatique .Malgré leur similitudes clinique et histologique , la HSPN diffère de la néphropathie à IgA en physiopathologie. Suivre les recommandations KDIGO 2012 pour le traitement de HSPN peut retarder une prise en charge adéquate et par conséquent

augmenter le risque de de développer une insuffisance rénale chronique à long terme.

L'évolution à moyen terme dans notre série était favorable ce qui concorde avec les résultats de la littérature.

Conclusion : Le dépistage précoce de l'atteinte rénale associée à une corticothérapie adaptée ainsi qu'à un traitement antiprotéinurique adéquat, concomitant à une surveillance rapprochée constituent les piliers angulaires permettant de dépister précocement et prévenir l'évolution vers le stade ultime de l'insuffisance rénale.

BIBLIOGRAPHIE

[1]. Johnson E. F., Wetter D. A., Lehman J. S., Hand J. L., Davis D. M., Tollefson M. M. Leukocytoclastic vasculitis in children: clinical characteristics, subtypes, causes and direct immunofluorescence findings of 56 biopsy-confirmed cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:544-549. [PubMed]

[2]. Rai A., Nast C., Adler S.. Henoch-Schönlein purpura nephritis. J Am Soc Nephrol. 1999;10:2637-2644. [PubMed]

[3]. Pohl M. Henoch-Schonlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol. 2015;30:245-252. [PubMed]

[4]. Assadi F.. Childhood Henoch-Schonlein nephritis: a multivariate analysis of clinical features and renal morphology at disease onset. Iran J Kidney Dis. 2009;3:17-21. [PubMed]

[5]. Yong A. M., Lee S. X., Tay Y. K.. The profile of adult onset Henoch-Schonlein purpura in an Asian population. Int J Dermatol. 2015;54:1236-1241. [PubMed]

[6]. Nickavar A., Mehrazma M., Lahouti A.. Clinicopathologic correlations in Henoch-Schonlein nephritis. Iran J Kidney Dis. 2012;6:437-440. [PubMed]

[7]. Kawasaki Y., Suzuki J., Sakai N., Nemoto K., Nozawa R., Suzuki S., Suzuki H.. Clinical and pathological features of children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. Clin Nephrol. 2003;60:153-160. [PubMed]

[8]. Saulsbury FT (1986) IgA rheumatoid factor in Henoch-Schönlein purpura. J Pediatr 108:71-76 [PubMed]

[9]. Knight JF (1990) The rheumatic poison: a survey of some published investigations of the immunopathogenesis of Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Nephrol 4:533-541 [PubMed]

[10]. Fervenza FC (2003) Henoch-Schönlein purpura nephritis. Int J Dermatol 42:170-177 [PubMed]

[11]. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ (2001) What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? Kidney Int 59:823-834 [PubMed]

[12]. Coppo R, Basolo B, Piccoli G, Mazzucco G, Bulzomì MR, Roccatello D, De Marchi M, Carbonara AO, Barbiano di Belgiojoso G (1984) IgA1 and IgA2 immune complexes in primary IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. Clin Exp Immunol 57:583-590 [PMC free article] [PubMed]

[13]. Levinsky RJ, Barratt TM (1979) IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. Lancet 2:1100-1103 [PubMed]

[14]. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, Locatelli F, Cagnoli L (2006) Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Am J Kidney Dis 47:993-1003 [PubMed]

[15]. Suzuki H, Suzuki Y, Lyas CN, Kirksey C, Hall S, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Mestecky J, Tomino Y, Novak J, Julian A (2008) Urinary polypeptide biomarkers of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 19:665A

[16]. Julian BA, Wittke S, Novak J, Good DM, Coon JJ, Kellmann M, Zürbig P, Schiffer E, Haubitz M, Moldoveanu Z, Calcatera SM, Wyatt RJ, Sýkora J, Sládková E, Hes O, Mischak H, McGuire BM (2007) Electrophoretic methods for analysis of urinary polypeptides in IgA-associated renal diseases. Electrophoresis 28:4469-4483 [PubMed]

[17]. Lin SC, Tsai MJ, Huang MT, Wu KH, Wang LH, Chiang BL (1998) Immunological studies of children with anaphylactoid purpura. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 39:247-252 [PubMed]

[18]. G BOURADT-MICHEL; néphropathie du purpura rhumatoïde dépistage et prise en charge initiale ; pour le Resonephro ; janvier 2007)

[19]. Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M, Furness PN, Brunskill NJ, Feehally J (2000) IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. Am J Kidney Dis 36:E19 [PubMed]

[20]. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, Yanagihara T, Suzuki H, Raska M, Hall S, Brown R, Huang WQ, Goepfert A, Kilian M, Poulsen K, Tomana M, Wyatt RJ, Julian BA, Mestecky J (2007) IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. Contrib Nephrol 157:134-138 [PubMed]

[21]. Conley ME, Cooper MD, Michael AF (1980) Selective deposition of immunoglobulin A1 in immunoglobulin A nephropathy, anaphylactoid purpura nephritis, and systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 66:1432-1436 [PMC free article] [PubMed]

[22]. Mestecky J, Moro I, Kerr MA, Woof JM (2005) Mucosal immunoglobulins. In: Mestecky J, Bienenstock J, Lamm ME, Mayer L, McGhee JR, Strober W (eds) Mucosal immunology, 3rd edn. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp 153-181

[23]. Tarelli E, Smith AC, Hendry BM, Challacombe SJ, Pouria S (2004) Human serum IgA1 is substituted with up to six O-glycans as shown by matrix assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. Carbohydr Res 339:2329-2335 [PubMed]

[24]. Renfrow MB, MacKay CL, Chalmers MJ, Julian BA, Mestecky J, Kilian M, Poulsen K, Emmett MR, Marshall AG, Novak J (2007) Analysis of O-glycan heterogeneity in IgA1 myeloma proteins by Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry: Implications for IgA nephropathy. Anal Bioanal Chem 389:1397-1407 [PubMed]

[25]. Baenziger J, Kornfeld S (1974) Structure of the carbohydrate units of IgA1 immunoglobulin II. Structure of the O-glycosidically linked oligosaccharide units. J Biol Chem 249:7270-7281 [PubMed]

[26]. Field MC, Dwek RA, Edge CJ, Rademacher TW (1989) O-linked oligosaccharides from human serum immunoglobulin A1. Biochem Soc Trans 17:1034-1035 [PubMed]

[27]. Mattu TS, Pleass RJ, Willis AC, Kilian M, Wormald MR, Lellouch AC, Rudd PM, Woof JM, Dwek RA (1998) The glycosylation and structure of human serum IgA1, Fab, and Fc regions and the role of N-glycosylation on Fcα receptor interactions. J Biol Chem 273:2260-2272 [PubMed]

[28]. Novak J, Tomana M, Kilian M, Coward L, Kulhavy R, Barnes S, Mestecky J (2000) Heterogeneity of O-glycosylation in the hinge region of human IgA1. Mol Immunol 37:1047-1056 [PubMed]

[29]. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J (1998) Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. Nephrol Dial Transplant 13:930-934 [PubMed]

[30]. Lau KK, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Tomana M, Julian BA, Hogg RJ, Lee JY, Huang WQ, Mestecky J, Novak J (2007) Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Nephrol 22:2067-2072 [PubMed]

[31]. Courtney B. Crayne1 , Esraa Eloseily1, Melissa L. Mannion1, Saji P. Azerf2, Peter Weiser1, Timothy Beukelman1, Matthew L. Stoll1, Daniel I. Feig, T. Prescott Atkinson, Randy Quentin Cron.Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schonleinpurpura: 8 cases and a review of the literature.Crayne et al. Pediatric Rheumatology (2018) 16:71

[32]. van den Wall Bake AW, Daha MR, Radl J, Haaijman JJ, Van der Ark A, Valentijn RM, Van Es LA (1988) The bone marrow as production site of the IgA deposited in the kidneys of patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 72:321–325 [PMC free article] [PubMed

[33]. van den Wall Bake AW, Daha MR, Evers-Schouten J, van Es LA (1988) Serum IgA and the production of IgA by peripheral blood and bone marrow lymphocytes in patients with primary IgA nephropathy: evidence for the bone marrow as the source of mesangial IgA. Am J Kidney Dis 12:410–414 [PubMed]

[34]. Feehally J, Allen AC (1999) Structural features of IgA molecules which contribute to IgA nephropathy. J Nephrol 12:59–65 [PubMed]

[35]. Buck KS, Smith AC, Molyneux K, El-Barbary H, Feehally J, Barratt J (2008) B-cell O-galactosyltransferase activity, and expression of O-glycosylation genes in bone marrow in IgA nephropathy. Kidney Int 73:1128–1136 [PubMed]

[36]. Souilmi FZ, Houssaini TS, Alaoui H, Harmouch T, Atmani S, Hida M. Indications and results of renal biopsy in children: A single-center experience from Morocco. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2015 Jan 7;26(4):810.

[37]. Prasad, N., Gulati, S., Sharma, R.K., Singh, U., and Ahmed, M. (2004) Pulse cyclophosphamide therapy in steroiddependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. **19**, 494–498.

[38]. Béné MC, Faure GC, Hurault de Ligny B, de March AK (2004) Clinical involvement of the tonsillar immune system in IgA nephropathy. Acta Otolaryngol Suppl 555:10–14 [PubMed]

[39]. Béné MC, Kennel A, Renoult E, Kessler M, Faure GC (1995) Altered mucosal immunity in IgA nephropathy investigated using the ELISA spot method in peripheral blood. Contrib Nephrol 111:123–128 [PubMed]

[40]. Béné MC, Faure GC (1988) Mesangial IgA in IgA nephropathy arises from the mucosa. Am J Kidney Dis 12:406–409 [PubMed]

[41]. Suzuki H, Moldoveanu Z, Wyatt R, Stacy Hall1, Brown R, Julian B, Tomino Y, Mestecky J, Novak J (2008) Aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan IgG antibodies are elevated in patients with active Henoch-Schoenlein Purpura nephritis. J Am Soc Nephrol 19:658A

[42]. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Chapter 11: Henoch–Schönlein purpura nephritis. Kidney Int. Suppl. 2, 218–220 (2012).

[43]. Davin, J.-C. & Coppo, R. Nat. Rev. Nephrol.10, 563–573 (2014); published online 29 July 2014; doi:10.1038/nrneph.2014.126.

[44]. D'Amico M: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Semin Nephrol. 2004;24:179–196

[45]. Singh, S., Devidayal, Kumar, L., Joshi, K., Minz, R.W., and Datta, U. (2002) Severe Henoch–Schonlein nephritis:resolution with azathioprine and steroids. *Rheumatol. Int*. **22**, 133–137.

[46]. Foster, B.J., Bernard, C., Drummond, K.N., and Sharma, A.K. (2000) Effective therapy for severe Henoch–Schonlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J. Pediatr*. **136**, 370–375.

[47]. Shin, J.I., Park, J.M., Shin, Y.H., Kim, J.H., Kim, P.K., Lee, J.S., and Jeong, H.J. (2005) Cyclosporin A therapy for severe Henoch–Schonlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. **20**, 1093–1097.

[48]. Dal Canton, A., Amore, A., Barbano, G., Coppo, R., Emma, F., Grandaliano, G., Klersy, C., Perfumo, F., Rizzoni, G.,Schena, F.P., Sepe, V., and Angiotensin Inhibition Mycophenolate mophetil IgA Nephropathy study investigators(2005) One-year angiotensin-converting enzyme inhibition plus mycophenolate mofetil immunosuppression in thecourse of early IgA nephropathy: a multicenter, randomised, controlled study. *J. Nephrol*. **18**, 136-140

[49]. Moore JS, Kulhavy R, Tomana M, Moldoveanu Z, Suzuki H, Brown R, Hall S, Kilian M, Poulsen K, Mestecky J, Julian BA, Novak J (2007) Reactivities of N-acetylgalactosamine-specific lectins with human IgA1 proteins. Mol Immunol 44:2598-2604 [PMC free article] [PubMed]

[50]. Rostoker, G., Desvaux-Belghiti, D., Pilatte, Y., Petit-Phar, M., Philippon, C., Deforges, L., Terzidis, H., Intrator, L.,Andre, C., Adnot, S., et al. (1995) Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* **69**, 327-334.

[51]. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K, Kobayashi Y (1998) Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. J Am Soc Nephrol 9:2048-2054 [PubMed]

[52]. Iwase H, Tanaka A, Hiki Y, Kokubo T, Sano T, Ishii-Karakasa I, Toma K, Kobayashi Y, Hotta K (1999) Mutual separation of hinge-glycopeptide isomers bearing five N-acetylgalactosamine residues from normal human serum immunoglobulin A1 by capillary electrophoresis. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 728:175-183 [PubMed]

[53]. Buchanec, J., Galanda, V., Belakova, S., Minarik, M., and Zibolen, M. (1988) Incidence of renal complications in Schonlein-Henoch purpura syndrome in dependence of an early administration of steroids. *Int. Urol. Nephrol*. **20**, 409-412.

[54]. Scharer, K., Krmar, R., Querfeld, U., Ruder, H., Waldherr, R., and Schaefer, F. (1999) Clinical outcome of SchonleinHenoch purpura nephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* **13**, 816–823.

[55]. Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J (1999) Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. J Clin Invest 104:73–81 [PMC free article] [PubMed]

[56]. Mestecky J, Suzuki H, Yanagihara T, Moldoveanu Z, Tomana M, Matousovic K, Julian BA, Novak J (2007) IgA Nephropathy: Current Views of Immune Complex Formation. In: IgA Nephropathy Today (Tomino Y, ed) Contributions to Nephrology Vol. 157, Karger Corporation, Basel, pp 56–63 [PubMed]

[57]. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, Brown R, Julian BA, Wyatt RJ, Tomana M, Tomino Y, Novak J, Mestecky J (2007) IgA Nephropathy: Characterization of IgG Antibodies Specific for Galactose-deficient IgA1. In: IgA Nephropathy Today (Tomino Y, ed) Contributions to Nephrology Vol. 157, Karger Corporation, Basel, pp 129–133 [PubMed]

[58]. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mestecky J (2008) IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. Semin Nephrol 28:78–87 [PMC free article] [PubMed]

[59]. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S (1993) Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. Contrib Nephrol 104:172–182 [PubMed]

[60]. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C, Leroy V, Benhamou M, Novak J, Vrtovsnik F, Haddad E, Chintalacharuvu KR, Monteiro RC (2004) Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 15:622–634 [PubMed]

[61]. Davin JC, Weening JJ (2003) Diagnosis of Henoch-Schönlein purpura: renal or skin biopsy? Pediatr Nephrol 18:1201-1203 [PubMed]

[62]. Novak J, Vu HL, Novak L, Julian BA, Mestecky J, Tomana M (2002) Interactions of human mesangial cells with IgA and IgA-containing immune complexes. Kidney Int 62:465-475 [PubMed]

[63]. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Horii A, Tanaka A, Nishikido J, Hotta K, Kobayashi Y (1997) Evidence for involvement of IgA1 hinge glycopeptide in the IgA1-IgA1 interaction in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 8:915-919 [PubMed]

[64]. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Macher MA, Baudouin V, Alberti C, Loirat C, Monteiro RC, Peuchmaur M (2003) 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 14:327-337 [PubMed]

[65]. Kauffmann RH, Van Es LA, Daha MR (1981) The specific detection of IgA in immune complexes. J Immunol Methods 40:117-129 [PubMed]

[66]. Cederholm B, Linne T, Wieslander J, Bygren P, Heinegård D (1991) Fibronectin-immunoglobulin complexes in the early course of IgA and Henoch-Schönlein nephritis. Pediatr Nephrol 5:200-204 [PubMed]

[67]. Conley ME, Cooper MD, Michael AF (1980) Selective deposition of immunoglobulin A1 in immunoglobulin A nephropathy, anaphylactoid purpura nephritis, and systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 66:1432-1436 [PMC free article] [PubMed]

[68]. Filler, G., Hansen, M., LeBlanc, C., Lepage, N., Franke, D., Mai, I., and Feber, J. (2003) Pharmacokinetics ofmycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr. Nephrol*. **18**, 445-449.

[69]. Lomax-Smith JD, Zabrowarny LA, Howarth GS, Seymour AE, Woodroffe AJ (1983) The immunochemical characterization of mesangial IgA deposits. Am J Pathol 113:359-364 [PMC free article][PubMed]

[70]. Tanaka, H., Suzuki, K., Nakahata, T., Ito, E., and Waga, S. (2003) Early treatment with oral immunosuppressants insevere proteinuric purpura nephritis. *Pediatr. Nephrol*. **18**, 347-350.

[71]. Flynn, J.T., Smoyer, W.E., Bunchman, T.E., Kershaw, D.B., and Sedman, A.B. (2001) Treatment of HenochSchonlein purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am. J. Nephrol*. **21**, 128-133

[72]. Shin, J.I., Park, J.M., Shin, Y.H., Kim, J.H., Lee, J.S., Kim, P.K., and Jeong, H.J. (2005) Can azathioprine andsteroids alter the progression of severe Henoch-Schonlein nephritis in children? *Pediatr. Nephrol*. **20**, 1087-1092.

[73]. Wyatt RJ, Kanayama Y, Julian BA, Negoro N, Sugimoto S, Hudson EC, Curd JG (1987) Complement activation in IgA nephropathy. Kidney Int 31:1019-1023 [PubMed]

[74]. Motoyama O, Iitaka K (2005) Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia in children. Pediatr Int 47:39-42 [PubMed]

[75]. Garcia-Fuentes M, Martin A, Chantler C, Williams DG (1978) Serum complement components in Henoch-Schönlein purpura. Arch Dis Child 53:417-419 [PMC free article] [PubMed]

[76]. McLean RH, Wyatt RJ, Julian BA (1984) Complement phenotypes in glomerulonephritis: increased frequency of homozygous null C4 phenotypes in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. Kidney Int 26:855-860 [PubMed]

[77]. Wyatt RJ, Julian BA, Woodford SY, Wang C, Roberts J, Thompson JS, Christenson MJ, McLean RH (1991) C4A deficiency and poor prognosis in patients with IgA nephropathy. Clin Nephrol 36:1-5 [PubMed]

[78]. Ault BH, Stapleton FB, Rivas ML, Waldo FB, Roy S 3rd, McLean RH, Bin JA, Wyatt RJ (1990) Association of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis with C4B deficiency. J Pediatr 117:753-755 [PubMed]

[79]. Stefansson Thors V, Kolka R, Sigurdardottir SL, Edvardsson VO, Arason G, Haraldsson A (2005) Increased Frequency of C4B*Q0 Alleles in Patients with Henoch-Schönlein Purpura. Scand J Immunol 61:274-278 [PubMed]

[80]. Atkinson JP (1989) Complement deficiency: predisposing factor to autoimmune syndromes. Clin Exp Rheumatol 7(Suppl 3):S95-S101 [PubMed]

[81]. Wyatt RJ (1993) The complement system in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: functional and genetic aspects. Contrib Nephrol 104:82-91 [PubMed]

[82]. Shin, J.I., Park, J.M., Shin, Y.H., Kim, J.H., Lee, J.S., and Jeong, H.J. (2005) Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic-range proteinuria: histological regression possibly associated with cyclosporin A and steroid treatment.*Scand. J. Rheumatol*. **34**, 392-395.

[83]. Ronkainen, J., Autio-Harmainen, H., and Nuutinen, M. (2003) Cyclosporin A for the treatment of severe HenochSchonlein glomerulonephritis. *Pediatr. Nephrol*. **18**, 1138-1142.

[84]. Someya, T., Kaneko, K., Fujinaga, S., Ohtaki, R., Hira, M., and Yamashiro, Y. (2004) Cyclosporine A for heavyproteinuria in a child with Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Int*. **46**, 111-113

[85]. Kawasaki, Y., Suzuki, J., Nozawa, R., Suzuki, S., and Suzuki, H. (2003) Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatrics* **111**, 785-789.

[86]. Kawasaki, Y., Suzuki, J., Murai, M., Takahashi, A., Isome, M., Nozawa, R., Suzuki, S., and Suzuki, H. (2004)Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatr. Nephrol*. **19**, 920-923.

[87]. Ronkainen, J., Koskimies, O., Ala-Houhala, M., Antikainen, M., Merenmies, J., Rajantie, J., Ormala, T., Turtinen, J.,and Nuutinen, M. (2006) Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr*. **149**, 241-247.

[88]. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, Brown R, Julian BA, Wyatt RJ, Tomana M, Tomino Y, Mestecky J, Novak J (2007) Cytokines regulate aberrant glycosylation of IgA1 in cell lines from patients with IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 18:188A

[89]. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N (2003) Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. Am J Kidney Dis 41:366-370 [PubMed]

[90]. Davin JC, Pierard G, Dechenne C, Grossman D, Nagy J, Quacoe M, Malaise M, Hall M, Jansen F, Chantraine JM, Mahieu PR (1994) Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Nephrol 8:169-171 [PubMed]

[91]. Ehara T, Shigematsu H (1998) Contribution of mast cells to the tubulointerstitial lesions in IgA nephritis. Kidney Int 54:1675-1683 [PubMed]

[92]. Ehara T, Shigematsu H (2003) Mast cells in the kidney. Nephrology (Carlton) 8:130-138 [PubMed]

[93]. Namgoong MK, Lim BK, Kim JS (1997) Eosinophil cationic protein in Henoch-Schönlein purpura and in IgA nephropathy. Pediatr Nephrol 11:703-706 [PubMed]

[94]. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki H (2005) Possible pathologenic role of interleukin-5 and eosino cationic protein in Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Int 47:512-517 [PubMed]

[95]. Chen Y, Zhou JH, Wu HS, Wang HW (2006) Role of mast cells and eosinophil cationic protein in the pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura nephritis. Zhonghua Er Ke Za Zhi 44:407-410 [PubMed]

[96]. Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y (2008) High titer of serum antiphospholipid antibody levels in adult Henoch-Schönlein purpura and cutaneous leukocytoclastic angiitis. Arthritis Rheum 59:561-567 [PubMed]

[97]. Kawasaki Y, Imaizumi T, Matsuura H, Ohara S, Takano K, Suyama K, Hashimoto K, Nozawa R, Suzuki H, Hosoya M (2008) Renal expression of alpha-smooth muscle actin and c-Met in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol 23:913-919 [PubMed]

[98]. Huber, A.M., King, J., McLaine, P., Klassen, T., and Pothos, M. (2004) A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schonlein purpura. *BMC Med*. **2**, 7.98. Reinehr, T., Burk, G., and Andler, W. (2000) Does steroid treatment of abdominal pain prevent renal involvement in Henoch-Schonlein purpura? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. **31**, 323-324.

[99]. Renfrow MB, Cooper HJ, Tomana M, Kulhavy R, Hiki Y, Toma K, Emmett MR, Mestecky J, Marshall AG, Novak J (2005) Determination of aberrant O-glycosylation in the IgA1 hinge region by electron capture dissociation fourier transform-ion cyclotron resonance mass spectrometry. J Biol Chem 280:19136-19145 [PubMed]

[100]. Iijima, K., Ito-Kariya, S., Nakamura, H., and Yoshikawa, N. (1998) Multiple combined therapy for severe HenochSchonlein nephritis in children. *Pediatr. Nephrol*. **12**, 244-248.

[101]. Prasad, N., Gulati, S., Sharma, R.K., Singh, U., and Ahmed, M. (2004) Pulse cyclophosphamide therapy in steroiddependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. **19**, 494-498.

[102]. Han Chan, Yan-Ling Tang, Xiao-Hang Lv, Gao-Fu Zhang, Mo Wang, Hai-Ping Yang,* and Qiu Li.**Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis.PLOS ONE** 2016; 11(11): e0167346.

[103]. Calvino MC, Llorca J, Garcia Porrua C, Fernández-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain:a 20-year epidemiological and clinical study.Medicine.2001; 80: 279-290. [PubMed]

[104]. Elmas AT, Tabel Y.Platelet count in children with Henoch-Schonlein purpura relationship to renal involvement. Jour clinic labo Anal.2014;0:1-4.

[105]. Zhao YL, Liu ZJ, Bai XM, Wang YC, Li GH, Yan XY.Obesity increases the risk of renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura. J European journal of pediatrics.2015;1-7 [PubMed]

[106]. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Papadimitriou A, Nicolaidou P.Henoch-Schönlein purpura: a long-term prospective study in Greek children.J Clin Rheumatol.2008;14(6):324-331. doi:10.1097/RHU.0b013e31817a240a [PubMed]

[107]. Mao Song, Zhang Jianhua. Risk factors for renal damage in Henoch-Schonlein purpura: a meta analysis. Int J Clin Exp Med 2016;9(2):3607-3613.Available at: http://ijcem.com/files/ijcem0016518.pdf

[108]. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature.Semin Arthritis Rheum.2005; 35:143-153. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.08.007 [PubMed]

[109]. Cakır M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, et al. Henoch-Schönlein purpura in northeastern Turkey.Ann Trop Paediatr.2006;26:59-65 doi: 10.1179/146532806X90628 [PubMed]

[110]. Davin JC, Weening JJ.Henoch-Schönlein purpura: an update. Eur J Pediatr.2002;160:689-695. [PubMed]

[111]. Jiang JH,Pu XM.Plasma neutrophil vascular endothelial cell cytoplasm antibodies and antibody detection in Henoch-Schönlein.Skin and venereal disease.2008;30 (2): 3-4.

[112]. Tarshish, P., Bernstein, J., and Edelmann, C.M., Jr. (2004) Henoch-Schonlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr. Nephrol*. **19**, 51-56

[113]. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A.Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schonlein purpura.Rheumatol Int.2005;25(1):45-48. doi: 10.1007/s00296-004-0452-2 [PubMed]

[114]. Farley TA, Gillespie S, Rasoulpour M, Tolentino N, Hadler JL, Hurwitz E.Epidemiology of a cluster of Henoch-Schonlein purpura. Am J Dis Child.1989;143:798-803. [PubMed]

[115]. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H: Prognostic Indicators in Childhood IgA Nephropathy. Nephron. 1992;60:60-67

[116]. Allen DM, Diamond LK, Howell DA.Anaphylactoid purpura in children:review with a follow-up of the renal complications. AMA J Dis Childhood.1960;99:833-854. [PubMed]

[117]. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura. Cochrane Database Syst Rev.2015. August 7;(8):CD005128 doi: 10.1002/14651858.CD005128.pub3 [PubMed]

[118]. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-SchönleinPurpura. Cochrane Database Syst Rev. 2009. July 8;(3):CD005128 doi: 10.1002/14651858.CD005128.pub2 [PubMed]

[119]. Garcia Porrua C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez Gay MA.Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population.Semin Arthritis Rheum.2002; 32:149-156. doi: 10.1053/sarh.2002.33980 [PubMed]

[120]. De Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH,Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. J Pediatr.2007;83:259-266. [PubMed]

[121]. Ai Sheyyab M, El Shanti H, Ajlouni S, Batieha A, Daoud AS.Henoch-Schönlein purpura:clinical experience and contemplations on a streptococcal association.J Trop Pediatr.1996;42:200-203. [PubMed]

[122]. Gonzalez Gay MA, Calviño MC, Vazquez Lopez ME, Garcia Porrua C, Fernandez lglesias JL, Dierssen T, et al. Implications of upper respiratory tract infections and drugs in the clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children.Clin Exp Rheumatol.2004;22: 781-784. [PubMed].

[123]. Ronkainen, J., Ala-Houhala, M., Huttunen, N.P., Jahnukainen, T., Koskimies, O., Ormala, T., and Nuutinen, M. (2003) Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. Clin. Nephrol. 60, 80-84.

[124]. Coppo, R., Gianoglio, B., Porcellini, M.G., and Maringhini, S. (1998) Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. Nephrol. Dial. Transplant. 13, 293-297.

[125]. SIMEONI I, FISCHBACHM , GEISER J. Purpura rhumatoide.Revue du praticien n°5 , 1990 , p.1412-1414

[126]. TIZARD EJ. Henoch-Schonlein purpura.Arch Dis Child 1999;80:380-3.

[127]. EVANGELINE PILLEBOUT ET AL. Purpura rhumatoide,Néphrologie& therapeutique 2009, 5 , 663-675.

[128]. MOUSSON CH., CHALOP J.M. , RIFLE G. Le traitement du purpura rhumatoide .sun. Hop. Paris , 1988, 64, n°3839, p.2524-2527.

[129]. NAIM ABDERRAHIM. Purpura Rhumatoide de l'enfant à propos de 50 observations.

Thèse de medecine cas , 1984, n°4.

[130]. YOUSSOUF MOUSSA MOHAMED . Les Néphropathie à IGA chez l'enfant : Profil épidémiologique, clinique, histologique et évolutif (Apropos de 31 cas), 2017, n°413.

[131]. M.figueres, « Néphropathie à depôts mésangiaux d'IgA de l'enfant : etude rétrospective d'une cohorte Nantaise » ; thèse n°140/2014

[132]. C. Ben Meriem ; Purpura rhumatoïde de l' enfant : à propos de 67 cas Journal de pédiatrie et de puériculture 19 (2006) 323-327

[133]. Abdel-Al YK, Hejazi Z, Majeed HA. Henoch Schönlein purpura in Arab children. Analysis of 52 cases. *Trop Geogr Med*1990;**42**:52-7.

[134]. O. Naija, J. Bouzaraa, R. Goucha-Louzir, T. Gargah : La néphropathie du purpura rhumatoïde de l'enfant ; étude clinique et évolutive , La tunisie Medicale - 2013 ; Vol 91 (n°012) : 700-704

[135]. Xie Y, Chen X, Nishi S, Narita I, Gejyo F. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. Kidney Int. 2004 Apr. 65(4):1135-44.

[136]. Sato M, Hotta O, Tomioka S, Horigome I, Chiba S, Miyazaki M, et al. Cohort study of advanced IgA nephropathy: efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. Nephron Clin Pract 2003;93:137-45.

[137]. Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, Narita I, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. Kidney Int 2003;63:1861-7

[138]. El kahlaoui, H.Ait ouamar aspects epidemiologiques, cliniques etanatomopathologiques de la ponction-biopsie renale chez l'enfant : exemple des glomérulopathiesa propos de 251 cas, Thèse 383/2016 , Rabat

[139]. Abdel-Al YK, Hejazi Z, Majeed HA. Henoch Schönlein purpura in Arab children. Analysis of 52 cases. *Trop Geogr Med*1990;**42**:52-7.

[140]. Hiroyuki Komatsu ,Shouichi Fujimoto ,Norishige Yoshikawa : Clinical manifestations of Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy:comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) Clin Exp Nephrol 2015

[141]. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M : Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. Semin Arthritis Rheum. 2005 Dec;35(3):143-53.

[142]. O Chen, XB Zhu, P Ren, YB Wang, RP Sun, and DE Wei : Henoch Schonlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases , Afr Health Sci. 2013 Mar; 13(1): 94-99.

[143]. Dan Feng Wen-Yan Huang, Sheng Hao, Xiao-Ling Niu : A single-center analysis of HenochSchonlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children. Pediatric Rheumatology (2017) 15:15

[144]. LARBRE F.ARCHOUX D.COCHAT P. Purpura rhumatoide.
EMC. , -France pedia. , 1982, n°16 pp.

[145]. ZAROUAL Ahmed.Purpura Rhumatoïde chez l'enfant : Expérience du service pédiatrie «B» CHU Mohammed VI Marrakech.Thèse medecine . Marrakech, 2012, n°23

[146]. ABID R. et coll. La néphropathie du pupura rhumatoide de l'enfant. Etude retrospective de 26 cas. la Tunisie Médical, 1990, vol. 68, n°2.

[147]. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children: report of 100 patientsand review of the literature. Medicine 1999;78:395-409.

[148]. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome). Am J Dis Child 1960;99:833-54.

[149]. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch Schönlein nephritis in adults and children. Nephrol Dial Transplant 1997;12: 2277-83

[150]. FARAJ NAWAL.Complication du P.R. de l'enfant.These medecine . Rabat, 1985, n°5.

[151]. R. Ben Abdallah Chabchoub, S. Elloumi, L. Gagouri, A. Boukedi, N. Ben Halima, A. Mahfoudh Néphropathie à dépots d'IgA : à propos de 7 cas CHU Hhedi Chaker, Sfax, TUNISIE 2008

[152]. ROUSSET C ET AL. vascularite non necrosante des vaisseaux de petit calibre : le purpura rhumatoide.Arch. Ped 2009, 16:529-530.

[153]. DARTEYRE S., LUDWIG C., LALANDE M., RODIERE M. Hypertension arte´rielle sans atteinte rénale au cours d'un purpura rhumatoıde de l'enfant.Archives de Pe´diatrie 2008;15:1193-1196

[154]. EVANGELINE P ET AL. Glomerulonephrite a depots mesangiaux d'IgA, nephrologie & therapeutique 6 , 2010 , 545-557.

[155]. M. Mizerska-Wasiak , A. Firszt-Adamczyk, R. Stankiewicz, M. Szczepan´ ska, B. Bienias´ : IgA Nephropathy i n Children: A Multicenter Study in Poland , Springer International Publishing Switzerland 2016

[156]. XIA Y et al. Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis grade IIIa or IIIb. Pediatr Nephrol.2011 Jul;26(7):1083-8. Epub 2011 Mar 9

[157]. NIAUDET A., LENORING., HABIB R. La néphropathie du Purpura Rhumatoide de l'enfant .Jour. Par. De ped .flammarion med. Sc. Paris ,1986, 145-156.

[158]. Renato C. Valérie L et al: Pathogénie de la maladie de Berger Implication des immunoglobulines A et de leurs récepteurs. Médecine sciences. 2003;19:1233-1241.

[159]. Ikezumi Y, Suzuki T, Imai N, Ueno M, et al Histological differences in newonset IgA nephropathy between children and adults Nephrol Dial Transplant. 2006 Dec;21(12):3466

[160]. Haas M: Histology and immunohistology of IgA nephropathy. J Nephrol, 2005;18:676-680.

[161]. Cattran Dc, Coppo R, Cook HT, Feehally J and RobertsI: The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int. 2009;76:534-545.

[162]. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, CattranDC et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classi fication. Kidney Int 2009; 76:534-545.

[163]. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classificationof IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int 2014; 8 6: 828-836

[164]. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int 2014; 8 6: 828–836

[165]. Trimarchi H, Barratt J et al : Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group , Kidney Int. 2017 May;91(5):1014-1021.

[166]. Rafaela C.G. Fabiano , Stanley A. Araújo : The Oxford Classification predictors of chronic kidney disease in pediatric patients with IgA nephropathy. J Pediatr (Rio J). 2017;93:389

[167]. Shima Y, Nakanishi K, Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. Pediatr Nephrol. 2012 May;27(5):783-92.

[168]. Weibo Le, Cai-Hong Zeng, Zhangsuo Liu, Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy for pediatric patients from China BMC Nephrol. 2012; 13: 158.

[169]. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, RobertsIS et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions,correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009; 76: 546–556

[170]. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologicstudy of 244 cases. Am J Kidney Dis 1997; 29: 829–842.

[171]. Hill GS, Karoui KE, Karras A et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. Immunohistochemical studies. Kidney Int 2011; 7 9: 635–642

[172]. Laurent-Pilonchery B, Alamartine E : Glomérulonéphrites à dépôts mésangium d'IgA et purpura rhumatoïde. Atlas de pathologie rénale. 2008:181-198.

[173]. Marco Z, Milena B, and Massimo F.**Therapy for Children with Henoch-Schonlein Purpura Nephritis: A Systematic Review.** *TheScientificWorldJOURNAL* (2007) 7, 20-30.

[174]. JOHOLA Oet cet coll. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of223 children. Arch Dis Child. 2010 Nov;95(11):877-82. Epub 2010 Sep 18.

[175]. WILHELM-Bals A, et al. Henoch-Schönlein Purpura a dual follow up between pediatrician and pediatric nephrologist.Rev Med Suisse. 2011 Feb 23;7(283):442-6.

[176]. WALKER R., BALLEY M., LYMK et AL. Hennoch-schoenlein nephritis. New-Zeland Med. Jour., 1986, n°806, 534-535.

[177]. LEVY S. et coll, Le purpura rhumatoide de l'enfant. Gaz med . , 1990, 97, n°19, p.443-449

[178]. Fukui, H., Kamitsuji, H., Nagao, T., Yamada, K., Akatsuka, J., Inagaki, M., Shike, S., Kobayashi, Y., Yoshioka, K., Maki, S., et al. (1989) Clinical evaluation of a pasteurized factor XIII concentrate administration in Henoch-Schonlein purpura. Japanese Pediatric Group. *Thromb. Res*. **56**, 667-675