

La néphropathie du purpura rhumatoïde de l'enfant ; étude clinique et évolutive

Ouns Naija*, Jihene Bouzaraa**, Rim Goucha-Louzir**, Tahar Gargah*

* Service de Pédiatrie- Hôpital Charles Nicolle- Tunisie- Université Tunis El Manar

** Service de Médecine interne A – Hôpital Charles Nicolle- Tunisie Université- Tunis El Manar

O. Naija, J. Bouzaraa, R. Goucha-Louzir, T. Gargah

O. Naija, J. Bouzaraa, R. Goucha-Louzir, T. Gargah

La néphropathie du purpura rhumatoïde de l'enfant ; étude clinique et évolutive

Henoch Schonlein nephritis in children : clinical features and outcome : about 34 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°12) : 700-704

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°12) : 700-704

R É S U M É

But : Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs de la néphropathie du purpura rhumatoïde chez l'enfant.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée du 1er Janvier 1996 au 31 Décembre 2010 dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital Charles Nicolle, portant sur 34 enfants hospitalisés pour néphropathie du purpura rhumatoïde.

Résultats : La fréquence de l'atteinte rénale était de 68,7%. L'âge moyen était de 7 ans et 2 mois et le sex ratio était de 0,61. Une hématurie microscopique a été notée dans 23,5% des cas et une protéinurie modérée dans 20,5% des cas. Un syndrome néphrotique isolé a été noté dans 29,5% des cas et l'association syndrome néphrotique à un syndrome néphritique dans 23,5% des cas. Une hypertension artérielle isolée sans anomalies urinaires a été notée dans 1 cas. Le recul moyen était de 2 ans et 6 mois. La rémission a été notée chez 26 patients (76,4%) ; des anomalies urinaires mineures dans 7 cas (20,5%) et une maladie rénale active dans 1 cas. La rechute a été observée dans 6 cas.

Conclusion : Notre étude est caractérisée par la prédominance de l'atteinte rénale sévère et des lésions histologiques de bas grade ainsi que de l'évolution favorable observée dans plus de 90% des cas.

S U M M A R Y

Aim : To describe epidemiological, clinical, histological aspects, treatment and outcome of Henoch-Schönlein nephritis in children.

Methods : A retrospective study was conducted on medical data of 34 patients with Henoch-Schönlein nephritis From January 1, 1996 to December 31, 2010 in the Pediatric Department of Charles Nicolle Hospital.

Results : Nephritis occurred in 68,7%. The average patient age was 7 years 2 months and sex ratio was 0,6. Microscopic hematuria was noted in 23,5%, moderate proteinuria with or without hematuria was observed in 20,5%. Nephrotic syndrome was noted in 29,5%; nephritic syndrome was associated to nephrotic syndrome in 23,5%. Isolated hypertension was noted in one patient. Follow-up was 2 years 6 months. Remission was noted in 26 cases (76,4%) , minor urinary abnormalities in 7 cases (20,5%) and renal active disease in one case. Relapse was observed in 6 cases.

Conclusion : Our study was characterized by the predominance of severe renal manifestations and low grade histological aspects as well as favourable outcome in most 90% of cases.

M o t s - c l é s

Evolution ; Néphropathie ; Protéinurie ; Purpura rhumatoïde

K e y - w o r d s

Henoch-Schönlein ; Nephritis ; Outcome ; Proteinuria

Le purpura rhumatoïde (PR) ou purpura de Schonlein Hénoch est la vascularite la plus fréquente chez l'enfant. Il est caractérisé par des dépôts de complexes immuns composés d'IgA et de C3 au niveau des petits vaisseaux [1]. Sur le plan clinique, le PR associe des signes cutanés, articulaires et gastro-intestinaux qui peuvent survenir sous forme de poussées successives. Cette atteinte rénale conditionne le pronostic à long terme. Habituellement, la néphropathie du PR est peu sévère et de bon pronostic. A long terme, l'évolution vers l'insuffisance rénale est observée chez moins de 2% des enfants dans une population non sélectionnée [2]. Le but de ce travail est d'analyser les caractéristiques clinico biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives des enfants ayant une néphropathie du PR.

PATIENS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir de dossiers de patients suivis au service de pédiatrie de l'hôpital Charles Nicolle pour purpura rhumatoïde, durant la période allant de 1er janvier 1996 au mois de Décembre 2010. Durant cette période, 64 cas de PR ont été colligés. Quarante cas avaient une atteinte rénale. Seuls 34 cas ont été retenus pour cette étude. Les 10 autres cas ont été exclus faute d'un recul nécessaire.

L'atteinte rénale est définie selon la classification de MEADOW [3] :

Grade 1 : hématurie macroscopique

Grade 2 : protéinurie modérée (<20 mg /m2 /h) et/ou hématurie

Grade 3 : syndrome néphritique (hématurie, insuffisance rénale, oligurie, hypertension artérielle, œdèmes)

Grade 4 : syndrome néphrotique

Grade 5 : syndrome néphrotique et néphritique

Une atteinte rénale modérée est définie par une atteinte de grade 1 et 2. L'atteinte rénale sévère est définie par une atteinte de grade 3,4 ou 5.

Les lésions histologiques sont classées selon la classification de l'ISKD en 6 grades [4] :

Grade I : Lésions glomérulaires minimales

Grade II : Prolifération mésangiale focale ou diffuse

Grade III : Glomérulonéphrite endocapillaire diffuse :

IIIa : Modérée

IIIb : Sévère pouvant contenir quelques croissants (<50%)

Grade IV: Glomérulonéphrite proliférative endo et extracapillaire (50<croissants<75%)

Grade V: Croissants >75%

Grade VI: Glomérulonéphrite membrano-proliférative

L'évolution de nos patients est classée selon Meadow [3]:

Grade A : rémission complète (tension artérielle normale, fonction rénale normale, absence d'anomalies urinaires)

Grade B : anomalies urinaires mineures (protéinurie< 20 mg/m /h et/ou hématurie

Grade C : maladie rénale active (protéinurie 20 mg/m2/h et/ou créatininémie élevée

Grade D : insuffisance rénale chronique (clairance< 60 ml/mn/1,73/m2 de SC)

RESULTATS

La fréquence de l'atteinte rénale était de 68,7%. L'âge moyen des patients était de 7,23 ans (3-14 ans). Une prédominance féminine a été notée avec un sex ratio de 0,61. La néphropathie du PR était présente au moment du diagnostic de PR dans 16 cas (47%) et dans les trois premiers mois dans 88% des cas. Le délai moyen de survenue de cette atteinte rénale par rapport aux premiers symptômes était de 43,2 jours (3j-150 j). Les manifestations rénales étaient variables. Une hématurie microscopique a été notée dans 23,5% des cas et une protéinurie modérée avec ou sans hématurie a été objectivée dans 20,5% des cas. Un syndrome néphrotique isolé a été retrouvé dans 29,5% des cas alors que l'association syndrome néphrotique à un syndrome néphritique a été objectivée dans 23,5% des cas. Une hypertension artérielle isolée sans anomalies urinaires a été notée dans 1 cas.

L'insuffisance rénale a été objectivée dans 3 cas. Sur le plan histologique, la ponction biopsie rénale a été pratiquée chez 14 patients (41,1%). Les lésions rénales étaient représentées par un grade II dans 7 cas, un grade IIIa dans 6 cas et un grade IIIb dans 1 cas. A l'immunofluorescence, le dépôt d'IgA n'a pas été objectivé dans 1 cas. Le diagnostic de purpura rhumatoïde a été retenu chez ce patient sur l'association d'un purpura vasculaire, de douleurs abdominales et d'arthralgies. Par ailleurs, on a retrouvé des ANCA positifs chez ce même patient. Sur le plan thérapeutique, 3 patients ayant une atteinte rénale modérée ont été traités par corticothérapie.

Il s'agissait de 2 cas d'hématurie microscopique isolée et d'un cas de protéinurie modérée avec une atteinte digestive sévère. Six patients atteints de néphropathie modérée ont reçu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Parmi les 18 patients ayant une atteinte rénale sévère, 17 ont été traités initialement par des bolus de méthylprednisolone, relayés par une corticothérapie orale. L'autre patient a été traité par une corticothérapie orale seule. Le cyclophosphamide a été prescrit dans 3 cas. Ce traitement a été relayé par la ciclosporine dans 1 cas et par l'azathioprine dans un autre cas. L'azathioprine a été prescrite suite à l'échec de la corticothérapie dans 1 cas. Le recul moyen dans notre étude a été de 2,6 ans, avec des extrêmes de 1 mois et 9 ans. La rémission a été obtenue chez 26 patients (76,4%) dans un délai moyen de 5,3 mois. Des anomalies urinaires mineures ont été notées chez 7 patients (20,5%), alors qu'une maladie rénale active a été notée dans 1 cas (3%). Aucun cas n'a évolué vers l'insuffisance rénale chronique (tableau I). L'évolution en fonction des du grade histologique est représentée dans le tableau II. La rechute de la néphropathie est survenue dans 6 cas (17,6%) après un délai moyen de 8,9 mois et un délai maximum de 15 mois.

Tableau I : Evolution des patients par rapport à leur symptomatologie initiale

Symptômes rénaux initiaux	Evolution	B	C	D	TOTAL
	A Rémission	Anomalies urinaires mineures	Maladie rénale active	Insuffisance rénale chronique	
Atteinte rénale modérée : hématurie et/ou protéinurie	12	3	0	0	15
syndrome néphrotique	7	2	1	0	10
syndrome néphritique et néphrotique	6	2	0	0	8
HTA isolée	1	0	0	0	1
Total	26	7	1	0	34

Tableau II : Evolution des patients en fonction des lésions histologiques

Grade histologique	Evolution	Total	C	D	
	A Rémission	B Anomalies urinaires mineures	Maladie rénale active	Insuffisance rénale active	
II	5	1	1	0	7
III	4	3	0	0	7
Total	9	5	0	0	14

DISCUSSION

Le but de notre étude était d'étudier le profil épidémiologique, clinique et évolutif de la néphropathie du PR. Dans notre série, la fréquence de la néphropathie du PR était de 68,7%. Dans la littérature, cette fréquence varie entre 20 et 100% [5-9]. Cette très grande variation de fréquence dépend principalement du mode de recrutement des patients. L'atteinte rénale au cours du PR survient de façon plus fréquente après l'âge de 7 ans dans plusieurs études [10-14]. Dans notre série, l'âge moyen était de 7,2 ans. Habituellement, la néphropathie du PR survient au cours des premiers mois de la maladie dans 75 à 90% des cas [15,16]. Cependant, des anomalies urinaires peuvent apparaître après plusieurs mois du début du PR [14,17]. Dans notre série, l'atteinte rénale est apparue dans les 3 premiers mois dans 88,2% des cas et au-delà du 3ème mois dans 11,7% des cas. Dans la littérature, l'atteinte rénale modérée est généralement plus fréquente que l'atteinte sévère [12, 18, 19]. Dans notre série, on retrouve une plus grande fréquence de l'atteinte rénale sévère qui représente 53% des cas. Ces résultats sont probablement expliqués par le biais de sélection de nos patients. Une hypertension artérielle isolée sans anomalies urinaires a été rapportée par quelques auteurs [20,21]. Par ailleurs, une hypertension artérielle associée à des anomalies urinaires mineures a été décrite par Drummond [22]. Un seul cas d'hypertension artérielle isolée a été rapporté dans notre série. Une des particularités de notre série est l'absence de dépôt d'IgA à l'immunofluorescence chez un patient. Ce même patient présente en plus des ANCA positifs. Le diagnostic de purpura rhumatoïde a été retenu chez ce patient sur la présence d'un purpura vasculaire, des douleurs abdominales, des arthralgies et surtout sur l'évolution favorable après un recul de 9 ans. Dans la littérature, l'absence d'IgA a été rapportée par Tanaka chez un enfant âgé de 3 ans et 8 mois ayant un PR avec

à l'histologie une prolifération mésangiale diffuse [23]. La présence d'ANCA au cours du PR a été aussi rapportée dans 28 à 79% des cas [24]. Les lésions histologiques sont dominées dans notre série par les lésions de bas grade. Parmi les 14 patients ayant eu une ponction-biopsie rénale, un seul avait des croissants. L'absence de lésions de haut grade histologique pourrait être expliquée par un délai moyen tardif de la ponction-biopsie rénale. En effet, parmi ces patients, 3 cas avaient un syndrome néphrotique associé à un syndrome néphritique ; ces patients avaient des lésions histologiques ne dépassant pas le grade III. Habituellement chez l'enfant, il existe une bonne corrélation entre les manifestations rénales initiales, les lésions histologiques et l'évolution ultérieure [25]. Dans l'étude d'Assadi et al [12], il existe une corrélation positive entre la sévérité des symptômes rénaux et le degré de l'atteinte glomérulaire à la biopsie rénale. Ils ont démontré de même qu'il existe une corrélation positive entre le pourcentage des croissants à l'histologie et la présence d'une protéinurie de type néphrotique ou une insuffisance rénale lors du diagnostic. Concernant le traitement de la néphropathie du PR, aucun consensus universel n'a été établi car très peu d'essais cliniques randomisés et contrôlés avec un nombre important de patients ont été consacrés au sujet [26]. L'efficacité des bolus de méthylprednisolone a été démontrée par Niaudet [27]. Des études plus récentes, rétrospectives et non randomisées, ont montré l'intérêt des traitements immunosuppresseurs dans l'amélioration du pronostic de l'atteinte rénale sévère. L'efficacité du Cyclophosphamide a été démontrée par plusieurs études [28-30], ainsi que celle de la CSA [31-33]. D'autres études ont aussi montré l'efficacité de l'Azathioprine [34, 35]. Sur le plan évolutif, la rémission complète a été obtenue chez 76% des patients ce qui est concordant avec la littérature ; la rémission complète est obtenue dans plus de 50% des cas [15, 36-38]. Une évolution défavorable n'a été notée que chez un seul patient avec absence d'évolution vers

l'insuffisance rénale chronique. Le recul insuffisant dans notre série pourrait expliquer cette évolution. Dans la littérature, le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant est variable de 0 à 30% des cas selon le type de sélection des patients, le recul et les traitements reçus [25]. Dans une population sélectionnée, on a rapporté un risque d'insuffisance rénale chronique de 10 à 30% des cas [37-40]. Les rechutes au cours de la néphropathie du PR surviennent

entre 2 mois et 5 ans d'évolution [9,15, 41]. Dans notre série, parmi les 6 cas qui ont rechuté, la rechute est survenue après 15 mois de rémission.

En conclusion, notre étude est caractérisée par la prédominance de l'atteinte rénale sévère et des lésions histologiques de bas grade ainsi que de l'évolution favorable observée dans plus de 90% des cas.

Références

- Néphrologie pédiatrique. Paris : Wolters Kluwer 2011:229-31.
- White RH. Henoch-Schönlein nephritis. A disease with significant late sequelae. *Nephron* 1994;68:1-9.
- Meadow SR, Glasgow EF, White RHR, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 1972;41:241-58.
- Heaton JM, Turner DR, Cameron JS. Localization of glomerular deposits in Henoch-Schönlein nephritis. *Histopathology* 1977;1:93-104.
- Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura: report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:395-409.
- Rostoker G. Schönlein nephritis purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs* 2001;15:99-138.
- Pillebout E, Nochy D, Thervet E. Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Ther* 2009; 5:663-75.
- Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:208-82.
- Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002;360:666-70.
- Ben-Meriem C, Hammami S, Chouchane S et al. Purpura rhumatoïde de l'enfant: à propos de 67 cas. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2006;19:323-27.
- Kawasaki Y, Suyama K, Yageta E, Katayozé M, Suzuki S, Sakuma H, Nemoto K, Tsukagoshi A, Nagosawa K, Hosoya M. The incidence and severity of Henoch-Schönlein purpura nephritis over a 22-year period in Fukushima prefecture, Japan. *Int Urol Nephrol* 2010;42:1023-9.
- Assadi F. Childhood Henoch-Schönlein nephritis: a multivariate analysis of clinical features and renal morphology at disease onset. *Iran J Kidney Dis* 2009;3:17-21.
- Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1269-72.
- Kaku Y, Noshara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53:1755-9.
- Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Hénoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine* 2001; 80:279-90.
- Narchi H. Risk of long-term renal impairment and duration of follow-up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systemic review. *Arch Dis Child* 2005;90:916-20.
- Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2637-44.
- Garcia-Porrúa 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;32:149-56.
- Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O et al. Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child* 2010;95:877-82.
- Darteyre S, Ludwig C, Lalande M, Rodière M, Guillaumont S, Morin D. Hypertension artérielle sans atteinte rénale au cours d'un purpura rhumatoïde de l'enfant. *Arch Pediatr* 2008;15:1193-6.
- Truttman AC, Berette-Piccoli BC, Carvajal-Busslinger ML, Bianchetti MG. Arterial hypertension with normal urinalysis in Hénoch-Schönlein disease: a further case. *Pediatr Nephrol* 1998;12:523.
- Drummond PM, Moghal NE, Coulthard MG. Hypertension in Henoch-Schönlein purpura with minimal urinary findings. *Arch Dis Child* 2001;84:163-4.
- Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Ito E, Waga S. Early treatment with oral immunosuppressants in severe proteinuric purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:347-50.
- Coppo R, Cirina P, Amore A, Sinico RA, Radire A, Rollino C. Properties of circulating IgA molecules in Hénoch-Schönlein purpura nephritis with focus on neutrophil cytoplasmic antigen IgA binding (Ig-ANCA): new insight into a debated issue. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein in adults and children. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2269-76.
- Rieu P, Noel LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults: morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:151-9.
- Brogan P, Eleftheriou D, Dillon M. Small vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1025-35.
- Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998;12:238-43.
- Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schönlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:858-64.
- Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, Kershaw DB, Sedman AB. Treatment of Hénoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in children with high dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol* 2001;21:128-33.
- Tarshish P, Berstein J, Edelmann CM. Henoch-Schönlein purpura nephritis : course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2004;19:51-6.
- Shin JI, Park JM, Shin YH et al. Cyclosporine A therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic syndrome.

- Pediatr Nephrol 2005;20:1093-7.
32. Ronkainen J, Antio-Harminen H, Nuutinen M. Cyclosporine A for the treatment of severe Hénoch-Schönlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1138-42.
 33. Shin JI, Lee SJ, Kim PK, Peong HJ. Successful use of cyclosporine A in severe Schönlein-Henoch nephritis resistant to both methylprednisolone pulse and azathioprine. *Clin Rheumatol* 2006;25:759-60.
 34. Shin JI, Park JM, Shin YH et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol* 2005;20:1087-92.
 35. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol* 1998;49:9-14.
 36. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002;360:666-70.
 37. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2277-83.
 38. Butani L, Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Hénoch-Schönlein purpura nephritis. *Clinical Pediatrics* 2007;46:505-11.
 39. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:208-82.
 40. Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999;13:816-23.
 41. Fujinaga S, Ohtomo Y, Murakami H, Takemoto M, Yamashiro Y, Kaneko K. Recurrence of Henoch-Schönlein purpura nephritis after long-term remission in a 15-year old girl. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1215-6.