



## Facteurs pronostiques de l'atteinte rénale au cours du Purpura Rhumatoïde de l'adulte au Centre Hospitalier et Universitaire de Tunis

### *Pronostic factors of Henoch Schönlein nephritis in Tunis university hospital*

Mouna Jerbi<sup>1,2</sup>, Sonia Achouch<sup>2,3</sup>, Amira Aloui<sup>1,2</sup>, Mariem Khadhar<sup>1,2</sup>, Hanene Gaied<sup>1,2</sup>, Soumaya Chargui<sup>2,3</sup>, Imen Gorsane<sup>2,3</sup>, Raja Aoudia<sup>2,3</sup>, Rym Goucha<sup>1,2</sup>, Taleb Ben Abdallah<sup>2,3</sup>

#### Correspondance

Mouna Jerbi, MD  
Courriel: mounaeleuch@outlook.fr

#### Summary

**Context and objective.** IgA vasculitis is a leukocytoclastic vasculitis with IgA deposits characterized by the association of cutaneous, articular and digestive involvements. Renal involvement worsens the pronostic of the disease. The main objective of this work was to identify the risk factors of end-stage renal failure in Tunisian adults with IgA vasculitis. **Methods.** From 1975 to 2017, patients with IgA vasculitis and nephritis were studied retrospectively. All the patients benefited from a renal biopsy classified histologically according to Pillebout. **Results.** Thirty-four adult patients (mean age at nephritis onset:  $39 \pm 17.6$  y) mainly men, were included. Risk factors for progression to end stage renal disease were: edema ( $p=0.002$ ), oligoanuria ( $p=0.003$ ), initial renal impairment ( $p=0.001$ ), anemia ( $p=0.010$ ), hyperuricemia ( $p=0.015$ ), class IV ( $p=0.018$ ), crescents ( $p=0.018$ ) and interstitial fibrosis ( $p=0.017$ ). **Conclusion.** The outcome of renal involvement during IgA vasculitis is relatively poor. Renal involvement conditions the long-term prognosis of the disease. The identification of clinical, biological and histological risk factors of end stage renal failure would improve its management.

**Keywords:** Henoch-schönlein purpura; adult; nephritis; histology; prognosis

Received: July 1<sup>st</sup>, 2020

Accepted: January 26<sup>th</sup>, 2021

1 Service de Néphrologie Hôpital Mongi Slim, La Marsa

2 Faculté de Médecine de Tunis. Université Tunis El Manar, 70, Avenue du Golf Arabe Menzah 8. Tunis, Tunisie

3 Service de Médecine A, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

#### Résumé

**Contexte et objectif.** Le purpura rhumatoïde est une vascularite leucocytoclasique à dépôts d'IgA caractérisée par l'association de signes cutanés, articulaires et digestifs. L'atteinte rénale fait la gravité de la maladie. Le principal objectif de ce travail était d'identifier les facteurs prédictifs de la maladie rénale chronique stade 5 chez des patients ayant un Purpura Rhumatoïde avec atteinte rénale. **Méthodes.** Nous avons étudié de façon rétrospective les observations de patients ayant présenté un purpura rhumatoïde avec atteinte rénale colligés de 1975 à 2017. Les lésions histologiques ont été classées selon la classification de Pillebout. **Résultats.** Nous avons colligé 34 patients adultes atteints de Purpura Rhumatoïde avec atteinte rénale. L'âge moyen des patients était de  $39 \pm 17,6$  ans avec une prédominance masculine. Les facteurs prédictifs de la Maladie Rénale Chronique stade 5 étaient : les œdèmes ( $p=0,002$ ), l'oligoanurie ( $p=0,003$ ), l'insuffisance rénale initiale ( $p=0,001$ ), l'anémie ( $p=0,010$ ), l'hyperuricémie ( $p=0,015$ ), la classe histologique IV ( $p=0,018$ ), les croissants ( $p=0,009$ ) et la fibrose interstitielle ( $p=0,017$ ). **Conclusion.** L'atteinte rénale au cours du Purpura Rhumatoïde conditionne le pronostic à long terme. Sa recherche doit être systématique afin de prévenir ou de ralentir l'évolution vers la maladie rénale chronique stade 5.

**Mots-clés :** Purpura rhumatoïde ; adulte ; néphropathie ; Maladie Rénale Chronique stade 5 ; pronostic

Reçu le 1 juillet 2020

Accepté le 26 janvier 2021

#### Introduction

Le purpura rhumatoïde (PR) ou vascularite à IgA est une atteinte systémique touchant les vaisseaux de petit calibre. C'est la vascularite systémique la plus répandue de l'enfant. Son incidence est plus faible chez l'adulte avec un sexe ratio de 1,5 (1). L'atteinte rénale fait la gravité de la maladie. Sa fréquence varie selon les séries de 45 à 85% des cas avec une évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) dans environ 30% des cas (1).

Elle est plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant. L'histologie rénale montre habituellement une glomérulonéphrite (GN) proliférative endocapillaire à dépôts d'IgA mais des formes sévères avec une GN proliférative endo et extracapillaire peuvent se voir avec un pronostic réservé. L'atteinte rénale au cours du PR conditionne le pronostic à long terme et sa recherche doit être systématique afin de prévenir ou de ralentir l'évolution vers la maladie rénale chronique (MRC) stade 5. Les facteurs de mauvais pronostic rénal varient d'une série à une autre et d'une population à une autre. Il s'agit généralement de l'insuffisance rénale initiale et du type histologique. A notre connaissance, il n'existe pas d'études à ce jour identifiant ces facteurs en Tunisie. L'objectif de la présente était d'identifier les différents facteurs prédictifs de l'évolution du PR vers la MRC stade 5 chez l'adulte et ce afin d'identifier les patients à risque et d'optimiser leur prise en charge.

## Méthodes

### *Nature, période et cadre de l'étude*

C'était une étude de suivi historique analytique réalisée chez des patients atteints d'un PR avec atteinte rénale. La période d'étude s'est étalée sur 43 ans (1975 à 2017). L'étude a été réalisée dans le plus grand centre hospitalier universitaire de Néphrologie de Tunis.

### *Critères de sélection*

Les critères d'inclusion étaient les sujets âgés de plus de 14 ans ayant une PR avec une atteinte rénale, hospitalisés et suivis dans le service. Tous les patients ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale (PBR). La PBR a été réalisée au laboratoire d'anatomo-pathologie du service, du prélèvement jusqu'à la lecture.

Cette étude n'a pas inclus les patients :

- présentant un purpura en rapport avec une thrombopénie, une hémopathie ou une autre maladie systémique ;
- ayant une néphropathie secondaire au PR diagnostiquée au service mais suivis ailleurs ;
- ayant un PR avec une atteinte rénale mais n'ayant pas bénéficié d'une PBR ;
- ayant un PR sans atteinte rénale.

### *Paramètres d'intérêt*

Les paramètres précisés dans l'étude étaient les paramètres épidémiologiques (Age, genre), les signes cliniques rénaux (l'hypertension artérielle, la bandelette urinaire et les oedèmes rénaux), les signes cliniques extrarénaux (le purpura, l'atteinte articulaire, digestive, neurologique et pulmonaire), les paramètres biologiques (la créatinine sanguine, la protéinurie de 24 h, le taux d'albumine sanguine, le taux des protides sanguins, le taux d'hémoglobine, l'uricémie), l'histologie rénale, les traitements et l'évolution des patients.

### *Définitions opérationnelles*

Le syndrome néphrotique a été défini par une protéinurie de 24 heures supérieure à 3g, une protidémie inférieure à 60g/l et albuminémie inférieure à 30g/l (2).

La limite supérieure du taux de créatinine varie dans la littérature, nous avons choisi la valeur de 120  $\mu\text{mol/l}$  comme dans l'étude de Shrestha *et al.* (3). Le dosage de la créatinine sanguine ainsi que la protéinurie ont été réalisés dans le même laboratoire pendant toute la période de l'étude. La technique utilisée pour le dosage de la créatinine sanguine est la méthode colorimétrique (Jaffé corrigé) sur automate Architect CI8200 Abbott. Les valeurs seuils de la créatinine sanguine sont comprises entre 62 et 115  $\mu\text{mol/l}$ .

Le DFG a été estimé selon la formule de Modification of diet in renal disease (MDRD).

Le diagnostic positif du PR :

Le diagnostic du PR a été retenu différemment au fil des années :

- De 1975 à 1989 : devant l'association d'un purpura vasculaire cutané à des manifestations articulaires, digestives et rénales décrite par Schönlein et Henoch (4)
- De 1990 à 1992 : par les critères de l'ACR 1990 (5)
- De 1993 à 2010 : par les critères de Michel *et al.*, 1992 (5)
- De 2011 à 2017 : par les critères de l'EULAR/PRINTO/PRES 2010 (6)

Etant donné que la classification de l'EULAR/PRINTO/PRES 2010 est celle qui

détaille le plus l'atteinte rénale, nous avons choisi de l'appliquer chez tous les malades.

### Critères diagnostiques d'EULAR/PRINTO/PRES 2010 pour le purpura rhumatoïde (6)

Criterion	Glossary
Purpura (mandatory criterion)	Purpura (commonly palpable and in crops) or petechiae, with lower limb predominance, *not related to thrombocytopenia
1. Abdominal pain	Diffuse abdominal colicky pain with acute onset assessed by history and physical examination. May include intussusception and gastrointestinal bleeding
2. Histopathology	Typical leucocytoclastic vasculitis with predominant IgA deposit or proliferative glomerulonephritis with predominance IgA deposit
3. Arthritis or arthralgias	Arthritis of acute onset defined as joint swelling or joint pain with limitation on motion Arthralgia of acute onset defined as joint pain without joint swelling or limitation on motion
4. Renal involvement	Proteinuria > 0.3 g/24h or > 30 mmol mg of urine albumin/creatinine ratio on a spot morning sample Haematuria or red blood cell casts: > 5 red blood cells high power field or red blood cells casts in the urinary sediment or ≥ 2+ on dipstick

EULAR/PRINTO/PRES: European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organization/Paediatric Rheumatology European Society.

Le diagnostic est retenu en présence du purpura + ≥ 1 des autres critères.

La PBR a été réalisée dans le laboratoire d'anatomo-pathologie du service du prélèvement jusqu'à la lecture. Au moins deux fragments ont été prélevés : l'un pour la lecture au microscope optique et l'autre pour une étude en immunofluorescence (IF). Vue la période étendue sur 43 ans et le caractère rétrospectif de l'étude, nous avons réalisé une relecture de

toutes les biopsies et adapté les résultats à la classification proposée par Pillebout *et al.* (7).

Classification de Pillebout *et al.* (7) des lésions glomérulaires du purpura rhumatoïde est présentée ci-bas.

Classe	Type de lésions glomérulaires
I	Glomérulonéphrite mésangiopathique.
II	Glomérulonéphrite segmentaire et focale.
III	Glomérulonéphrite endocapillaire diffuse.
IIIa.	Modérée.
IIIb.	Sévère pouvant contenir quelques croissants (<50%).
IV	Glomérulonéphrite proliférative endo et extracapillaire.
V	Reins fibreux

### Protocoles thérapeutiques et critères d'évaluation de l'évolutivité de la PR

Dans la présente étude, les paramètres précisés en plus étaient :

- les traitements médicamenteux reçus : antihypertenseurs, corticoïdes (protocoles et indications), immunosuppresseurs (molécule, protocoles et indications) ;
- les traitements non médicamenteux utilisés : les échanges plasmatiques (EP) (nombre de séances et indications), l'épuration extra-rénale (EER) (début et modalités).

Concernant l'évolution, les malades ont été classés en cinq stades de la MRC (8). Le critère de jugement primordial de la présente étude était la survenue du stade 5 de la MRC.

Les différentes modalités évolutives (la rémission rénale complète, la rémission rénale partielle, la MRC stade 5, la rechute de la maladie, la récurrence sur le greffon, la mortalité) ont été précisés en fonction des traitements reçus.

La rémission rénale complète étant la normalisation de la fonction rénale et la disparition des anomalies du sédiment urinaire (9).

La rémission incomplète étant définie par une réduction de 50 % de la protéinurie de base avec stabilisation (± 25 %) ou amélioration de la fonction rénale (10).

La rechute de la maladie étant la réapparition de lésions cutanées ou autres manifestations

systémiques après une rémission complète d'au moins un mois (11).

□ La récurrence sur le greffon étant l'apparition de lésions anatomopathologiques sur le transplant identique à celle observées sur les reins natifs.

#### *Analyse statistique*

La saisie des informations a été effectuée après avoir créé un fichier de données à l'aide du logiciel de statistique SPSS 22 (Chicago, Inc). Une analyse préliminaire des résultats a permis la détection et la correction des erreurs de saisie.

L'étude descriptive, les résultats ont été exprimés et présentés sous forme de :

- moyennes plus ou moins écart type et de médianes pour les variables quantitatives (les paramètres biologiques) ;
- tableaux de croisement avec les deux modes d'expression, les effectifs et les fréquences quand il s'agissait de variables qualitatives ; des tableaux récapitulatifs.

La comparaison des moyennes sur séries indépendantes a été réalisée grâce au test t de Student (en cas de non validité de ce test, par le test non paramétrique de Mann et Whitney).

En étude univariée, les données de survie rénale ont été étudiées en établissant des courbes de survie rénale selon la méthode de Kaplan Meier. La recherche de facteurs prédictifs de l'évolution du PR vers la maladie rénale chronique stade a été effectuée en comparant les courbes de survie rénale par le test du Log-Rank.

Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

## **Résultats**

### *Caractéristiques générales de la population étudiée*

L'effectif de cette étude était de 34 patients, 22 hommes et 12 femmes avec un sex-ratio de 1,8. L'âge moyen des patients lors de la découverte de la néphropathie était de  $39 \pm 17,6$  ans.

### *Incidence cumulée des cas de PR dans le temps*

La répartition des malades durant la période d'étude est la suivante : [(1975-1994 : 11 cas (32%), 1995-2004 : 12 cas (36%), 2005-2017 : 11 cas (32%)].

### *Manifestations cliniques du purpura rhumatoïde*

Le purpura cutané était presque constamment retrouvé dans 94% des cas (32 patients). L'atteinte articulaire a été rencontrée dans 85 % des cas (29 patients). Il s'agissait d'arthralgies chez 17 patients et d'arthrites chez 12 patients touchant principalement les genoux. L'atteinte digestive a été rencontrée dans 68% des cas (23 patients). Elle était faite principalement de douleurs abdominales et de vomissements. Quatre patients avaient présenté des rectorragies. Concernant l'atteinte neurologique, elle a été retrouvée dans 32% des cas (11 patients). Les signes neurologiques englobaient des céphalées, des crises convulsives généralisées et des myoclonies des 4 membres. Deux cas d'hémorragie intra-alvéolaire ont été objectivés. En plus de l'hématurie microscopique qui était présente chez tous les patients, la protéinurie et l'hypertension artérielle constituaient les principales manifestations rénales, retrouvées dans respectivement, 85% et 47% des cas (tableau 1).

**Tableau 1. Signes rénaux des patients Purpura Rhumatoïde avec atteinte rénale**

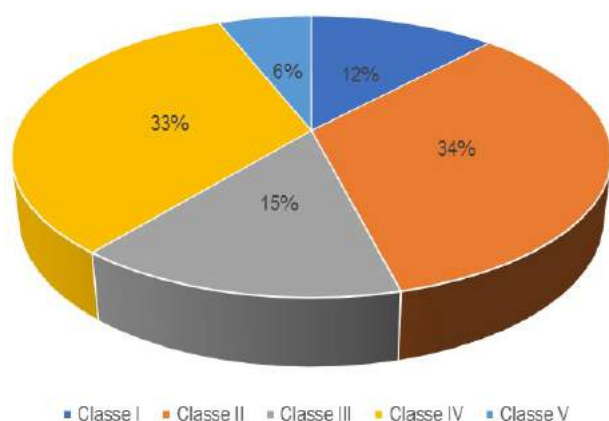
Les signes rénaux	Effectifs (%)
Hématurie microscopique	34 (100)
Protéinurie	29 (85)
Œdèmes des membres inférieurs	17 (50)
Hypertension artérielle	16 (47)
Hématurie macroscopique	13 (38)
Anasarque	7 (21)
Oligurie	6 (18)

En ce qui concerne les caractéristiques biologiques, la moyenne de la protéinurie de 24 heures était de  $3,07 \pm 2,83$  g/24h avec des extrêmes allant de 0,14 à 10,5g/24 heures et un syndrome néphrotique dans 41% des cas (14 patients). Une insuffisance rénale initiale était retrouvée dans 44% des cas (15 patients) avec une créatinine moyenne de  $631,12 \pm 426,87$   $\mu\text{mol/l}$ . Dix Neuf patients (56%) avaient un taux de créatinine sanguine inférieur à 120  $\mu\text{mol/l}$ , 4 patients (12%) avaient un taux entre 120 et 500  $\mu\text{mol/l}$  et 11 patients (32%) avaient un taux supérieur à 500  $\mu\text{mol/l}$ . Une anémie a été observée chez 22 patients (73%). L'uricémie a

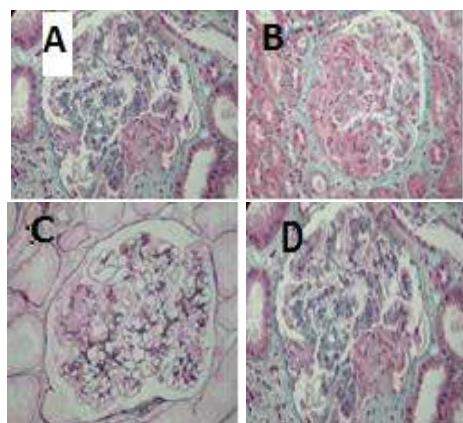
été dosée chez 31 patients et était en moyenne de  $419 \pm 177,2 \mu\text{mol/l}$  (extrêmes de 152 à  $808 \mu\text{mol/l}$ ). Une hyperuricémie ( $> 460 \mu\text{mol/l}$  chez l'homme et  $> 360 \mu\text{mol/l}$  chez la femme) a été retrouvée dans 12 cas (39%).

### Lesions histopathologiques rénales du purpura rhumatoïde

Sur le plan histologique, l'étude en microscopie optique a été réalisée chez 33 patients. Le fragment destiné à la microscopie optique était minuscule ne comportant pas de glomérules dans un cas. La GN segmentaire et focale (classe II) retrouvée chez 11 patients et la GN proliférative endo et extracapillaire (classe IV) retrouvée également chez 11 patients étaient les principales classes histologiques observées sur les PBR. La GN mésangiopathique (classe I) a été notée chez 4 patients, la GN endocapillaire diffuse (classe III) chez 5 patients et le rein fibreux (classe V) chez 2 patients (Figure 1-2).



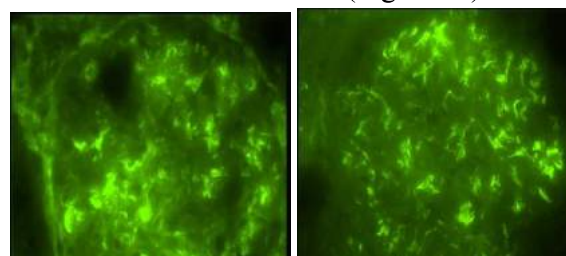
**Figure 1.** Distribution des patients PR selon les classes histologiques



**Figure 2.** Purpura rhumatoïde, les lésions élémentaires glomérulaires des classes II et IV de nos malades: A: Epaissement mésangial avec lésion proliférative extracapillaire segmentaire d'un glomérule au

Trichrome de Masson. B: Prolifération mésangiale, prolifération endo et extracapillaire segmentaire dans un glomérule au Trichrome de Masson (fort grossissement). C: Epaissement mésangial, prolifération mésangiale et prolifération endocapillaire (débris nucléaires) segmentaire dans un glomérule au Trichrome de Masson (fort grossissement). D: Lésion segmentaire proliférative à la Réticuline (fort grossissement).

L'étude en IF est devenue de pratique régulière dans notre service en 1984. Ce qui fait que 3 patients n'ont pas eu d'IF. L'absence d'IF dans un autre cas était en rapport avec une technique défectueuse. En totalité, 30 patients (88%) ont eu une étude en IF. Les dépôts d'IgA ont été observés dans 100% des cas (Figures 3).



**Figure 3.** Dépôts mésangiaux d'IgA chez nos patients

### Aspects thérapeutiques, issue vitale et évolution clinique du purpura rhumatoïde

Dans la présente étude, 24 patients (70 %) ont reçu un traitement glucocorticoïde. Le renforcement de la corticothérapie par le Cyclophosphamide a été indiqué chez 3 patients. Il a été prescrit d'emblée deux premiers patients et lors d'une rechute chez un patient. Deux patients ont été traités par des échanges plasmatiques. Les indications étaient une insuffisance rénale avancée associée à un syndrome néphrotique en rapport avec une GN classe IV dans 1 cas et la récurrence sur le greffon sous forme d'une GN classe II dans le second cas. Deux patients ont bénéficié d'une greffe rénale.

Concernant l'évolution, quatre patients étaient perdus de vue, le suivi évolutif a donc concerné 30 patients. La durée moyenne de suivi était de  $16,6 \pm 11$  années.

A la fin de l'étude, parmi les 15 patients ayant une fonction rénale initiale normale : 9 étaient en rémission complète, 4 patients étaient en rémission partielle et 2 patients ont atteint le stade 5 de la MRC. Parmi les 15 patients ayant

une insuffisance rénale initiale : un patient était en rémission complète, 5 étaient en rémission partielle et 11 patients ont atteint le stade 5 de la MRC.

Finalement, le pronostic rénal était réservé puisque 13 patients ont atteint le stade 5 de la MRC soit 43%.

Nous avons rapporté 5 cas de décès (17%). Deux patients greffés sont décédés d'un état de choc hémorragique et d'un sepsis. Un décès d'un AVC hémorragique et 2 décès de cause inconnue.

Quatre patients ont été perdus de vue, l'étude analytique a donc concerné 30 malades.

Analyse des facteurs pronostiques de l'atteinte rénale du PR

Afin de déterminer les facteurs prédictifs d'évolution vers la MRC stade 5, nous avons défini deux groupes de patients :

- Groupe A : comportant 13 malades ayant atteint la MRC stade 5.

- Groupe B : comportant 17 malades ayant les autres stades de la MRC.

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de l'atteinte rénale au cours du PR étaient les œdèmes (RR=2,125 ; p=0,002), l'oligoanurie (RR=3,428 ; p=0,003), l'insuffisance rénale initiale (RR=3,596 ; p=0,001), l'anémie (RR=1,75 ; p=0,01) et l'hyperuricémie (RR=3 ; p=0,015). Inversement, une protéinurie >1g/24h et ainsi qu'une HTA au début de la maladie n'étaient pas associés au mauvais pronostic rénal (p=0,326 et p=0,626) (tableau 2-3).

**Tableau 2. Analyse univariée des facteurs épidémiologiques et cliniques prédictifs de maladie rénale chronique stade 5 au cours de la néphropathie du Purpura Rhumatoïde**

Variables	RR	IC 95 %	P
Age > 30 ans	1,831	0,750-4,467	0,164
Sexe masculin	1,308	0,735-2,327	0,301
Tabagisme	1,090	0,425-2,795	0,579
Purpura	0,981	0,806-1,194	0,687
Atteinte digestive	1,189	0,750-1,884	0,377
Atteinte articulaire	1,199	0,816-1,761	0,326
Hématurie macroscopique	1,308	0,612-2,793	0,374
Œdème	2,125	1,283-3,518	0,002
Oligoanurie	3,428	0,326-0,891	0,003
HTA	1,017	0,518-1,995	0,626

**Tableau 3. Analyse univariée des facteurs biologiques prédictifs de maladie rénale chronique stade 5 au cours de la néphropathie du Purpura rhumatoïde**

Les variables	RR	IC 95%	P
IR initiale	3,596	1,480-8,738	0,001
Protéinurie de 24h	-	-	0,142
Protéinurie > 1g/24h	1,199	0,816-1,761	0,326
Syndrome néphrotique	1,526	0,674-3,454	0,287
Hypergammaglobulinémie	1,875	0,681-5,159	0,199
SIB	1,440	0,810-2,559	0,206
Hyperuricémie	3,000	1,099-8,191	0,015
Anémie	1,750	1,112-2,755	0,010

IR : insuffisance rénale, IC : intervalle de confiance, RR : risque relatif, SIB : syndrome inflammatoire biologique

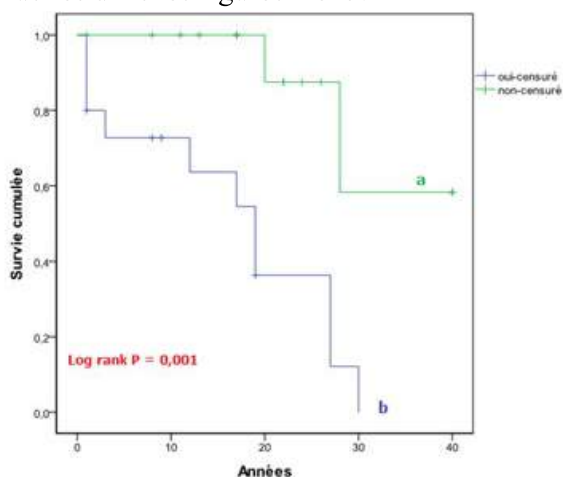
Pour les variables histologiques, les facteurs pronostiques de l'atteinte rénale étaient la classe histologique IV (RR=3,487 ; p=0,018), les croissants (RR=2,397 ; p=0,009) et la fibrose interstitielle étendue (RR=1,600 ; p=0,017). L'atrophie tubulaire n'avait aucune influence sur le pronostic rénal (p=0,223) de même que l'inflammation interstitielle (p=0,076) (tableau 4).

**Tableau 4. Analyse univariée des facteurs histologiques prédictifs de maladie rénale chronique stade 5 au cours de la néphropathie du purpura rhumatoïde**

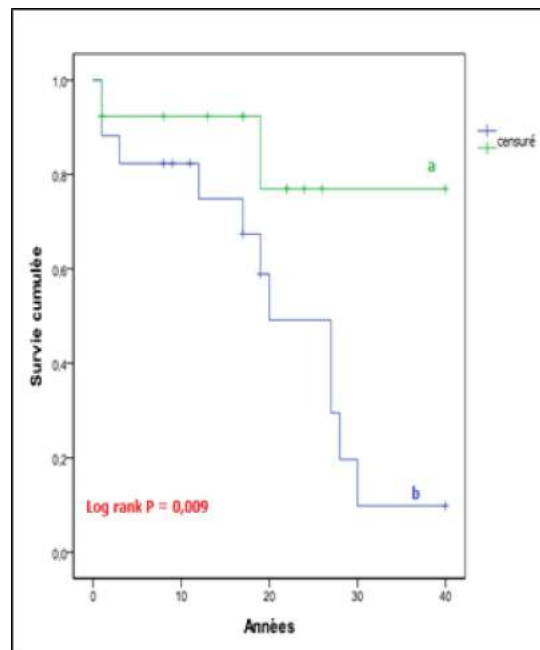
Variables	RR	IC 95%	P
Classe I	1,214	0,974-1,513	0,167
Classe II	1,308	0,859-1,992	0,212
Classe IIIa	1,133	0,953-1,348	0,313
Classe IIIb	1,046	0,828-1,322	0,603
Classe IV	3,487	1,146-10,615	0,018
Classe V	0,846	0,671-1,067	0,179
Croissants	2,397	1,210-4,752	0,009
Croissants > 50 %	2,397	1,146-10,518	0,018

Variables	RR	IC 95%	P
Nécrose fibrinoïde	0,246	0,033-1,853	0,136
Nécrose tubulaire	0,246	0,33-1,853	0,136
Inflammation interstitielle	1,758	0,936-3,302	0,076
Fibrose interstitielle étendue	1,600	1,095-2,339	0,017
Synéchies flocculocapsulaires	1,538	0,516-4,586	0,353
Atrophie tubulaire	2,051	0,600-7,019	0,223

L'étude multivariée n'a pas été possible en raison de la relative petite taille de l'échantillon et du nombre réduit des groupes. Les corticoïdes ont été indiqués dans 77 % des cas du groupe A et un bloqueur du système rénine angiotensine (BSRA) dans 8 % des cas. Ils ont été indiqués dans respectivement, 65 % et 35 % des cas du groupe B. L'analyse univariée n'a pas retrouvé d'associations entre un traitement corticoïde ou un BSRA et la MRC stade 5 ( $p=0,377$ ;  $p=0,089$ ). Ainsi, ces traitements n'ont pas influencé le pronostic rénal à long terme chez nos malades. La survie rénale était significativement plus prolongée chez les patients ayant une fonction rénale initiale normale par rapport à ceux ayant présenté une insuffisance rénale initiale ( $p=0,001$ ). Parallèlement, la présence de croissants épithéliaux à la PBR était associée à une survie rénale décroissante ( $p=0,009$ ). Ces résultats sont illustrés dans les figures 4 et 5.



**Figure 4.** Survie rénale en fonction de la fonction rénale initiale.  
a : fonction rénale normale, b : insuffisance rénale



**Figure 5.** Survie rénale en fonction de la présence de croissants cellulaires  
a : absents, b : présents

En conclusion, l'analyse statistique univariée a identifié comme facteurs de mauvais pronostic rénal les œdèmes, l'oligoanurie, l'insuffisance rénale initiale, l'hyperuricémie, l'anémie, la classe histologique IV, la présence de croissants cellulaires sur la PBR et la fibrose interstitielle étendue. Le traitement corticoïde et le BSRA n'ont pas été retenus comme étant des facteurs protecteurs de la MRC stade 5.

## Discussion

### Principales caractéristiques cliniques du PR

La néphropathie du PR semble être plus fréquente chez l'homme (3, 12). Dans notre série, 65% des patients étaient des hommes. L'atteinte cutanée est quasiment constante et inaugure le tableau clinique dans plus des 2/3 des cas (1,8,13). Il s'agit le plus souvent d'un purpura vasculaire. Dans la présente étude, Le purpura était présent chez 32 patients (94%). La douleur abdominale constitue la deuxième manifestation clinique du PR après le purpura cutané (14). C'est également la manifestation digestive la plus fréquente au cours du PR (15) suivie de l'atteinte articulaire présente dans 21 à 84% des cas (3,7,16-17). Les manifestations neurologiques sont rares au cours du PR retrouvées dans moins 2 % (18). Dans la présente étude, le pourcentage de patients ayant

présenté des manifestations neurologiques était plus élevé (32%) L'atteinte pulmonaire est peu reconnue. Les données de la littérature se limitent à quelques cas rapportés ou à de petites séries (19). L'hémorragie intra-alvéolaire reste une complication inhabituelle du PR (14,20). Nadrous *et al.* (21) ont rapporté 3 cas de PR avec atteinte pulmonaire dont les principaux symptômes étaient la dyspnée chez un patient, une hémoptysie avec dyspnée chez le second patient et une dyspnée chez le dernier patient. Dans cette série, 2 cas d'hémorragie intra-alvéolaire ont été observés.

Dans la présente étude, une protéinurie était présente chez tous les patients. Sa valeur moyenne était de  $3,07 \pm 2,83$  g/24 h. Par comparaison, Kim *et al.* (9) ont retrouvé dans une série de 61 adultes atteints de PR avec atteinte rénale une protéinurie de 24h moyenne de  $1,69 \pm 2,27$ g/24h et une protéinurie supérieure à 3g/24h dans 15% des cas. Une insuffisance rénale initiale a été retrouvée chez 15 de nos patients (44%). Dans une série française multicentrique et rétrospective de Pillebout *et al.* ayant recensé 250 patients adultes atteints de PR avec atteinte rénale, une insuffisance rénale initiale était présente chez 81 patients (32%). La prépondérance d'insuffisance rénale initiale dans notre série pourrait s'expliquer par une consultation tardive ou un biais de recrutement. En effet, notre service est un centre référent en néphrologie où les cas les plus graves y sont transférés. Le syndrome néphrotique se voit dans 6 à 40 % des cas (9,22-23). Nous l'avons objectivé dans 41% des cas.

#### *Lésions histologiques de l'atteinte rénale du PR*

La réalisation de la PBR est systématique devant toute découverte d'une néphropathie chez un patient atteint de PR. Elle a l'avantage de pouvoir guider la démarche thérapeutique et de déterminer le pronostic de la maladie. La lésion la plus fréquemment rencontrée est la GN proliférative endocapillaire diffuse (classe III). Elle a été retrouvée dans 73,8 % des cas dans une étude de Coppo *et al.* (24). La GN segmentaire et focale (classe II) vient en seconde position rapportée dans 22 % des biopsies par Rauta *et al.* (16) et dans 36,4 % des cas par Pillebout *et al.* (7). La prolifération endo et extracapillaire (classe IV) est rarement observée. Dans la présente étude, la GN segmentaire et focale (classe II) et la GN proliférative endo et extracapillaire (classe IV) étaient les classes histologiques prédominantes observées dans 33% des cas chacune. La fréquence élevée de la classe IV est également expliquée par un biais de sélection puisque l'étude a été réalisée dans un centre de Néphrologie de référence dans le pays où l'on transfère les cas les plus graves notamment de glomérulonéphrite rapidement progressive.

#### *Analyse des facteurs pronostiques de l'atteinte rénale du PR*

Le principal objectif de cette étude était de déterminer les facteurs prédictifs d'évolution vers la MRC stade 5 dans l'optique d'identifier les patients à risque et d'agir en conséquence. En comparant nos résultats à ceux des séries récemment publiées ; nous avons relevé plusieurs similitudes mais aussi d'importantes différences (tableau 5).



**Tableau 5. Les facteurs de mauvais pronostic rénal au cours du purpura rhumatoïde**

(Les données de la littérature)

Etude	Effectifs	Facteurs prédictifs de mauvais pronostic rénal
Coppo <i>et al.</i> (19)	95	IR initiale ; PROT >1g/24h ; HTA ; croissants dans >50% des glomérules
Pillebout <i>et al.</i> (7)	250	IR initiale ; PROT >1g/24h
Garcia-Porrúa <i>et al.</i> (30)	28	HM ; anémie initiale; survenue de la maladie durant l'été ; récurrence de la maladie
Rauta <i>et al.</i> (17)	38	PROT >1g/24h
Shrestha <i>et al.</i> (3)	37	Sexe masculin ; âge <30 ans ; IR initiale ; PROT >1g/24h durant le suivi ; HTA initiale et durant le suivi
Coppo <i>et al.</i> (27)	219	Sexe ; âge ; PROT moyenne durant le suivi
Mohey <i>et al.</i> (20)	74	HTA initiale ; PROT >1g/24h ; prolifération endocapillaire et croissants à la PBR
Kim <i>et al.</i> (9)	61	Prolifération endocapillaire ; atrophie tubulaire ; fibrose interstitielle
Notre série	34	IR initiale, œdème, oligoanurie, hyperuricémie, anémie, croissants cellulaires, Classe IV, fibrose interstitielle

IR : insuffisance rénale, HM : hématurie macroscopique, HTA : hypertension artérielle, PROT : protéinurie, PBR : ponction biopsie rénale

Le pronostic rénal de nos patients était réservé puisque 43 % de l'effectif a atteint le stade 5 de la MRC. Ce mauvais pronostic peut être expliqué par un biais de sélection dû à la nature du centre où l'étude a été réalisée. Il s'agit d'un centre de Néphrologie qui reçoit les cas les plus graves. En plus, nous n'avons pas inclus les patients ayant bénéficié d'une PBR dans notre laboratoire de pathologie rénale mais suivis dans d'autres services notamment de médecine interne. Ces patients pourraient avoir des tableaux cliniques moins sévères et donc un pronostic rénal meilleur.

L'insuffisance rénale initiale était le plus puissant facteur prédictif suivi de la classe histologique IV, l'oligoanurie, l'hyperuricémie, les croissants dans plus de 50% des glomérules, l'œdème, l'anémie et la fibrose interstitielle.

Concernant l'insuffisance rénale, 93 % de nos patients avec insuffisance rénale initiale avaient de la fibrose interstitielle étendue, ceci pourrait expliquer en partie le pronostic rénal réservé dans ce groupe de patients.

Ces résultats concordent avec ceux de Shrestha *et al.* puisque 80 % des patients ayant une

insuffisance rénale initiale ont ultérieurement atteint le stade 5 de la MRC et de ce fait, elle a été associée à un mauvais pronostic rénal (3). L'hyperuricémie induit une artériolopathie des vaisseaux pré-glomérulaires, qui empêche la réponse autorégulatrice des artérols afférentes, résultant en une hypertension glomérulaire. L'oblitération de la lumière induite par l'épaississement de la paroi vasculaire produit une hypoperfusion rénale. L'ischémie qui en résulte induit une inflammation tubulo-interstitielle et une fibrose (23). Dans cette optique, Lu *et al.* ont recensé 139 adultes atteints de PR avec atteinte rénale. En étude multivariée, le taux d'acide urique était corrélé à l'inflammation interstitielle, la fibrose interstitielle, l'atrophie tubulaire et la glomérulosclérose (25). Ceci pourrait expliquer l'association significative entre l'hyperuricémie au début de la maladie et l'évolution vers la MRC stade 5 chez nos patients. Toutefois ce résultat n'est significatif qu'en étude univariée. Nous avons retrouvé également que l'anémie était un facteur de risque d'évolution vers la MRC stade 5. Ceci dit, chez nos patients,

l'anémie était dans la majorité des cas expliquée par l'insuffisance rénale chronique. Cependant, une série espagnole de Garcia-Porrúa *et al.* portant sur 28 patients atteints de PR avec atteinte rénale (26) a retenu l'anémie comme étant un facteur pronostic de l'atteinte rénale.

A notre connaissance, il n'existe pas encore d'études ayant évalué la valeur prédictive de l'oligoanurie et de l'œdème dans l'évolution de la néphropathie vers le stade 5 de la MRC. Dans la présente étude, ils étaient corrélés à un mauvais pronostic rénal mais ceci est très contestable. En effet, l'œdème est multifactoriel, il peut être expliqué à la fois par la protéinurie et la rétention hydrosodée causée entre autres par l'oligoanurie. Parallèlement, l'oligoanurie pourrait résulter de l'insuffisance rénale initiale. Ainsi ces deux facteurs ne sont point indépendants et leur valeur prédictive ne serait probablement pas validée en étude multivariée. Sur le plan histologique, la classe histologique IV, la présence de croissants dans plus de 50 % des glomérules ainsi que la fibrose interstitielle étaient associés à un pronostic rénal réservé contrairement à l'inflammation interstitielle, l'atrophie et la nécrose tubulaire. Il n'est pas étonnant que les lésions tubulo-interstitielles à type de fibrose, d'inflammation interstitielle et d'atrophie tubulaire soient des facteurs de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale à long terme puisqu'ils sont considérés comme « point de non retour » dans de nombreuses glomérulonéphrites y compris celle du PR (9). Dans une série française de Pillebout *et al.*, la fibrose interstitielle était corrélée à un mauvais pronostic rénal (7). Ces résultats ont été confirmés par une étude de Shrestha *et al.* où l'atrophie tubulaire ainsi que la fibrose interstitielle étaient associés à un pronostic rénal réservé (3).

En ce qui concerne les croissants notamment dans plus de 50% des glomérules, de nombreuses études ont mis en évidence leur rôle péjoratif dans l'évolution ultérieure de la néphropathie (3,12,24). Inversement, nous avons noté qu'une protéinurie >1g/24h ainsi qu'une HTA au début de la maladie n'étaient pas associés aux facteurs de mauvais pronostic rénal

( $p=0,326$  et  $p=0,626$ ). Cependant, plusieurs études s'accordent sur le fait que la présence d'une HTA ainsi que sa persistance au cours du suivi sont des facteurs prédictifs d'évolution vers la MRC stade 5 (3,12, 24). Par comparaison, 54 % de nos patients ayant atteint le stade 5 de la MRC avaient une HTA initiale et la totalité avaient une HTA équilibrée à la fin de l'étude. Ceci pourrait expliquer en partie la discordance entre nos résultats et ceux de la littérature. Une protéinurie initiale  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  est classiquement associée à un pronostic rénal péjoratif (3, 12,16,25). De même qu'une protéinurie  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  au cours du suivi (3). Ceci souligne bien l'intérêt d'un traitement BSRA dans la prévention de la progression vers le stade 5 de la MRC. Paradoxalement, cet effet n'a pas été démontré dans les séries récentes y compris la notre (3,9,12,22). Le caractère rétrospectif de ces études et leurs faibles effectifs pourraient expliquer en partie l'absence de différence significative dans le pronostic rénal entre les patients ayant reçu ou non ce traitement. Une série anglaise de Shrestha *et al.* intéressant 37 patients ayant un PR avec atteinte rénale ainsi qu'une série coréenne de Kim *et al.* portant sur 61 patients atteints de PR avec atteinte rénale ont également affirmé qu'une protéinurie > 1g/24h n'était pas associée à un mauvais pronostic rénal (3,9). Nous n'avons pas également relevé d'association entre l'âge et le stade 5 de la MRC. Nos résultats rejoignent ceux de Pillebout *et al.* (7) ayant recensé 250 patients atteints de PR avec atteinte rénale puisque un âge supérieur à 50 ans n'était pas un facteur de mauvais pronostic rénal en étude multivariée. Parallèlement, le traitement corticoïde ou les bloqueurs du SRA n'étaient pas associés à un meilleur pronostic rénal. Ceci est en partie expliqué par la disparité des protocoles thérapeutiques chez nos patients. Cette disparité est due à la longue période d'étude (43 ans) pendant laquelle les habitudes et les expériences thérapeutiques de notre équipe ont évolué. Nous soulignons de ce fait l'intérêt de mener des études prospectives, randomisées et contrôlées avec placebo afin d'évaluer l'efficacité de ces traitements chez l'adulte.

### *Forces et faiblesses de l'étude*

La présente étude présente des points forts énumérés ci-bas :

- malgré la faible incidence du PR chez l'adulte et le caractère monocentrique de l'étude en plus des critères d'exclusion, nous avons pu colliger 34 cas ce qui rejoignait les différentes séries monocentriques retrouvées dans la littérature ;
- elle est étalée sur 43 ans ce qui nous a permis d'assister à l'évolution à la fois diagnostique et thérapeutique de cette pathologie ;
- les indications de la PBR, l'interprétation des biopsies et des différents résultats étaient homogènes.

Cependant, la présente étude a des points faibles dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats. En effet, le travail a été réalisé dans un centre référent en néphrologie où les cas les plus graves sont recensés ce qui constitue un biais de recrutement et explique en partie le pronostic péjoratif retrouvé.

Le suivi évolutif des patients se basant sur les signes extra-rénaux, la créatinine et la protéinurie de 24h selon le rythme précisé dans notre fiche n'a pas été possible. Ces données n'ont pas toujours été disponibles ou mentionnées sur les dossiers lors des consultations à titre externe. Ceci est dû au caractère rétrospectif de l'étude.

Au cours du suivi, 4 patients ont été perdus de vue, ce qui pourrait biaiser les résultats statistiques concernant les facteurs pronostiques. En plus, le faible effectif relatif de l'étude a également imposé des limites méthodologiques d'ordre statistique. En effet, en étude analytique, nous avons eu des valeurs limites de P (entre 0,05 et 0,1) ne permettant pas de conclure à une corrélation significative. De plus, l'étude multivariée n'a pas été possible en raison du faible effectif des patients ayant atteint le stade 5 de la MRC.

### **Conclusion**

L'atteinte rénale au cours du purpura rhumatoïde conditionne le pronostic à long terme de la maladie. L'identification des facteurs de mauvais pronostic rénal est primordiale chez chaque patient atteint de PR avec atteinte rénale et ce afin de ralentir sa progression vers le stade 5 de la maladie rénale chronique.

Dans la présente étude, le principal facteur pronostique de l'atteinte rénale au cours du PR était l'insuffisance rénale initiale suivi par les œdèmes, l'oligoanurie, l'anémie et l'hyperuricémie.

Pour les variables histologiques, les facteurs pronostiques de l'atteinte rénale étaient la classe histologique IV, les croissants et la fibrose interstitielle. Toutefois, ces résultats ne sont validés qu'en analyse univariée d'où l'intérêt d'une étude multicentrique avec un effectif plus important permettant une analyse multivariée afin d'augmenter la fiabilité et la signification de nos résultats.

### **Conflit d'intérêt**

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

### **Contribution des auteurs**

M. Jerbi, S. Achouch, A. Aloui: rédaction du texte intégral; R. Goucha, R. Aoudia: analyse histopathologique rénale; I. Gorsane, M. Khadhar, H. Gaied: appréciations et contributions. T. Ben Abdallah, R. Goucha: corrections finales. Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Tous les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

### **References**

1. Pillebout É, Verine J. Purpura rhumatoïde de l'adulte. *Rev Med Interne* 2014; **35** (6):372-381.
2. Bruno B. Nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2013; **455** (13): 51-56.
3. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Alhous H, Mcwilliam L. Henoch schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a uk population. *QJM.* 2006; **99** (4): 253-265.
4. White RH. Henoch schönlein nephritis: a disease with significant late sequelae. *Nephron* 1994; **68** (1):1-9.
5. Davin JC. Henoch schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; **6** (3): 679-689.

6. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of henoch schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev.* 2014; **13** (4-5): 355-358.
7. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002; **13** (5): 1271-1278.
8. Calviño MC, Llorca J, García PC, Fernández JL, Rodríguez LP, González MA. Henoch schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20 year epidemiologic and clinical study. *Medicine* 2001; **80** (5): 279-290.
9. Kim CH, Lim BJ, Bae YS, Kwon YE, Kim YL, Nam KH, *et al.* Using the oxford classification of iga nephropathy to predict long term outcomes of henoch schönlein purpura nephritis in adults. *Mod Pathol.* 2014; **27** (7): 972-982.
10. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the guidelines application to the individual patient. *Kidney Int.* 2012; **82** (8): 840-856.
11. Byun JW, Song HJ, Kim L, Shin JH, Choi GS. Predictive factors of relapse in adult with henoch schönlein purpura. *Am J Dermatopathol.* 2012; **34** (2): 139-144.
12. Mohey H, Laurent B, Mariat C, Berthoux F. Validation of the absolute renal risk of dialysis death in adults with iga nephropathy secondary to henoch schönlein purpura: a monocentric cohort study. *BMC Nephrol.* 2013; **14**: 169.
13. Delossantos NM, Wyatt RJ. Néphropathies à dépôts d'iga en pédiatrie: aspects cliniques et approches thérapeutiques. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris), Néphrologie, 4402, 2005, 18p
14. González MA, Garcia PC, Miranda JA. The kidney in systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier; 2007.
15. Trouillier S, André M, Delèvaux I, Mahamedi H, Affo C, Kintossou R, *et al.* Abdominal manifestations of henoch schönlein purpura in adults: a retrospective study of 23 cases. *Rev Med Interne* 2009; **30** (8): 661-670.
16. Rauta V, Törnroth T, Grönhagen RC. Henoch schönlein nephritis in adults: clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin Nephrol.* 2002; **58** (1): 1-8.
17. García PC, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González MA. Henoch schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; **32** (3): 149-156.
18. Bakkaloğlu SA, Ekim M, Tümer N, Deda G, Erden İ, Erdem T. Cerebral vasculitis in henoch schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15** (2): 246-248.
19. Agraharkar M, Gokhale S, Le L, Rajaraman S, Campbell GA. Cardiopulmonary manifestations of henoch schönlein purpura. *Am J Kidney Dis.* 2000; **35** (2): 319-322.
20. Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U, Dsouza G, Garg I. Pulmonary hemorrhage in henoch schönlein purpura: case report and systematic review of the english literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; **42** (4): 391-400.
21. Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH. Pulmonary involvement in henoch schönlein purpura. *Mayo Clin Proc* 2004; **79** (9): 1151-1157.
22. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, *et al.* Predictors of outcome in henoch schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis.* 2006; **47** (6): 993-1003.
23. Hadjeres S, Saudan P. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale: facteur causal, épiphénomène? *Rev Med.* 2009; **5**:451-456.
24. 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** (11): 2277-2283.
25. Lu S, Liu D, Xiao J, Cheng G, Wang X, Zhang X, *et al.* Independent association between hyperuricemia and histopathological parameters in chinese patients with henoch schönlein purpura nephritis. *Clin Lab.* 2016; **62** (11): 2271-2275.
26. García PC, González LC, Llorca J, González GMA. Predictive factors for renal sequelae in adults with henoch schönlein purpura. *J Rheumatol* 2001; **28** (5): 1019-1024.

**Voici comment citer cet article:** Jerbi M, Achouch S, Aloui A, Khadhar M, Gaied H, Chargui S, *et al.* Facteurs pronostiques de l'atteinte rénale au cours du Purpura Rhumatoïde de l'adulte au Centre Hospitalier et Universitaire de Tunis. *Ann Afr Med* 2021 ; **14** (2) : e4088-e4099.