

Un groupe hétérogène de maladies rénales

Néphrite interstitielle

Andreas D. Kistler

Medizinische Klinik, Nephrologie und Dialyse, Kantonsspital Frauenfeld

Les néphrites interstitielles sont souvent quelque peu oubliées dans le diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale, bien que leur incidence semble être en augmentation chez les personnes âgées. Cet «oubli» est dû à leurs manifestations légères et non spécifiques ainsi qu'à l'hétérogénéité étiologique de ce groupe de maladies. Le tableau clinique de la forme la plus fréquente, la néphrite interstitielle aiguë médicamenteuse, a évolué au cours des dernières décennies en même temps que le spectre des médicaments déclencheurs; il est aujourd'hui souvent moins impressionnant et c'est probablement la raison pour laquelle cette affection passe volontiers inaperçue.

Introduction

Les néphrites interstitielles englobent un groupe de maladies rénales hétérogène sur le plan étiologique et clinique. L'interstitium rénal, cet espace situé entre les tubules rénaux et les glomérules rénaux, est normalement très étroit et se compose d'une faible quantité de tissu conjonctif lâche, de capillaires péri-tubulaires et de quelques macrophages. En cas de néphrite interstitielle aiguë (NIA), l'histologie révèle un œdème et une infiltration cellulaire dans l'interstitium, et souvent une inflammation des tubules avoisinants («tubulite»). En cas de néphrite interstitielle chronique (NIC), une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire se trouvent au premier plan, en plus d'une infiltration cellulaire légèrement moins marquée. La NIA est dans la plupart des cas causée par une allergie médicamenteuse; plus rarement, l'origine est auto-immune ou infectieuse. Pour la NIC, une multitude d'étiologies peuvent être envisagées, de sorte que celle-ci peut être considérée comme une réaction non spécifique des reins à différents agents toxiques (tab. 1). Dans cet article, nous nous intéressons principalement à la NIA, et en particulier à la NIA médicamenteuse. Celle-ci représente vraisemblablement une cause souvent non détectée d'insuffisance rénale aiguë ou subaiguë, avant tout en raison de ses manifestations non spécifiques. Les reins transplantés ont leur propre spectre de lésions rénales interstitielles; cet article se limitera cependant aux reins natifs.



Andreas D. Kistler

Néphrite interstitielle aiguë

Etiologie et pathogenèse

Le terme «néphrite interstitielle aiguë» a été employé dès 1898 dans un article de revue [1], où ses caractéris-



tiques histologiques principales étaient déjà citées. La maladie, qui était avant tout décrite chez les enfants, avait pour origine des infections bactériennes, notamment la scarlatine et la diphtérie. Ironie du sort, les antibiotiques qui ont dédramatisé ces maladies infectieuses autrefois dangereuses sont devenus plus tard la principale cause de la NIA. Sur la base de grandes séries de cas récentes, on peut considérer qu'env. 80% des NIA sont aujourd'hui d'origine médicamenteuse [2-4]. La liste des médicaments potentiellement déclencheurs est longue. Les médicaments le plus souvent responsables sont les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'allopurinol et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (tab. 2). Dans la plupart des

cas, un mécanisme allergique non dose-dépendant est à l'origine de la réaction et entraîne généralement une récurrence en cas de réexposition.

Outre les médicaments, différentes maladies auto-immunes peuvent provoquer une atteinte rénale sous forme de néphrite interstitielle: la sarcoïdose, le lupus

érythémateux systémique (LES), le syndrome de Sjögren et le rare syndrome TINU (néphropathie tubulo-interstitielle et uvéite). Les causes infectieuses d'une NIA (tab. 1) sont aujourd'hui rares dans les pays développés.

Signes cliniques et anomalies de laboratoire

Dans les premières descriptions de NIA médicamenteuse, déclenchée par la pénicilline ou la méticilline, les manifestations systémiques que présentaient la grande majorité des patients étaient la fièvre, une éosinophilie et un exanthème. En ce qui concerne les urines, la quasi-totalité des patients présentaient une protéinurie, une microhématurie et une leucocyturie [5]. Depuis lors, avec le changement de l'étiologie (autres médicaments déclencheurs), le tableau clinique de la NIA médicamenteuse a lui aussi changé. La «triade classique» fièvre-éosinophilie-exanthème ne se retrouve plus que chez env. 5 à 10% de l'ensemble des patients, et au moins la moitié des patients ne présentent aucun de ces signes systémiques [3]. Les anomalies urinaires sont un peu plus sensibles: la plupart des patients (90–95%) présentent une protéinurie légère à modérée, env. 80% présentent une leucocyturie stérile, et env. deux tiers d'entre eux présentent une microhématurie [3]. La protéinurie est typiquement peu marquée et se compose principalement de protéines «non-albumine» en raison de l'origine tubulaire, ce qui peut être mis en évidence par la détermination simultanée du quotient protéine/créatinine et du quotient albumine/créatinine. Une dégradation aiguë à subaiguë de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à la nécessité de dialyse, est cliniquement pertinente et elle est généralement l'élément qui permet de reconnaître une NIA. Il est plutôt rare que des patients se plaignent de douleurs au niveau des loges rénales (douleurs causées par la tension de la capsule rénale).

Dans la mesure où de nombreux cliniciens ont toujours en tête le tableau clinique classique de NIA induite par la méticilline, qu'ils tirent des ouvrages médicaux, les formes évolutives de NIA avec des anomalies urinaires plus subtiles et l'absence de symptômes généraux passent probablement souvent inaperçues. Outre la méticilline, quelques autres classes de substances donnent lieu à un tableau clinique typique (tab. 2). Il convient de mentionner tout particulièrement les IPP, qui ont été associés à un nombre croissant de cas de NIA au cours de la dernière décennie [6, 7]. Dans ce cas de figure, les symptômes systémiques sont très rares et les anomalies urinaires sont typiquement peu prononcées voire totalement absentes; il est donc fréquent qu'une NIA ne soit pas soupçonnée d'un point de vue clinique.

Tableau 1: Répartition des néphrites interstitielles aiguës et chroniques en fonction de l'étiologie.

Aiguë	Chronique
Médicamenteuse (env. 80%)	Toxique-médicamenteuse
– Allergique	– Inhibiteurs de la calcineurine, lithium, indinavir, cisplatine, antalgiques, acide aristolochique
– Non allergique (rare)	
Associée à une infection (env. 5%)	Métaux lourds
– Bactéries: streptocoques, staphylocoques, diphtérie, légionnelles, salmonelles, brucelles, mycobactéries	– Plomb, cadmium
– Virus: CMV, EBV, VIH, hantavirus	Infectieuse
– Champignons: Candida, Histoplasma	– Pyélonéphrite chronique, BK virus (en cas de transplantation rénale), mycobactéries, etc.
Auto-immune (env. 10%)	Auto-immune
– Maladies systémiques: sarcoïdose, LES, syndrome de Sjögren, TINU, vascularite ANCA	– Sarcoïdose, LES, syndrome de Sjögren, TINU, vascularite ANCA
– Limitée aux reins (anticorps anti-MBT)	Allo-immune
	– Rejet chronique de greffe rénale
Idiopathique	Métabolique
	– Néphropathie hypokaliémique
	Néphrite radique
	Congestion chronique / post-obstructive
	Génétique
	– Néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante, cystinose, etc.
	Cristaux
	– Phosphate, urate, oxalate

Abréviations: CMV = cytomégalovirus; EBV = virus d'Epstein-Barr; LES = lupus érythémateux systémique; TINU = néphropathie tubulo-interstitielle et uvéite; ANCA = anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles; MBT = membrane basale tubulaire.

Tableau 2: Principaux déclencheurs médicamenteux d'une néphrite interstitielle aiguë et caractéristiques cliniques typiques.

Médicament	Caractéristiques cliniques
Antibiotiques	
– Bêta-lactamines	Souvent: triade classique (fièvre, éosinophilie, éruption cutanée)
– Sulfamidés	Souvent: triade classique (fièvre, éosinophilie, éruption cutanée)
– Fluoroquinolones	Le plus souvent: aucun signe systémique
– Rifampicine	Avant tout en cas d'administration intermittente, combinée à une anémie hémolytique, une thrombopénie et une hépatite; médiée par anticorps
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Le plus souvent: aucun signe systémique, pas d'éosinophilie, généralement latence de plusieurs mois, souvent avec protéinurie néphrotique (en plus: altérations glomérulaires sous forme de glomérulonéphrite à lésions minimales ou de néphropathie membraneuse secondaire)
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Aucun signe systémique; sédiment et protéinurie la plupart du temps que légèrement anormaux; longue période de latence
Allopurinol	Avant tout en cas d'insuffisance rénale préexistante; le plus souvent éruption cutanée et valeurs hépatiques élevées, évoluant parfois sous le tableau d'un DRESS (<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)

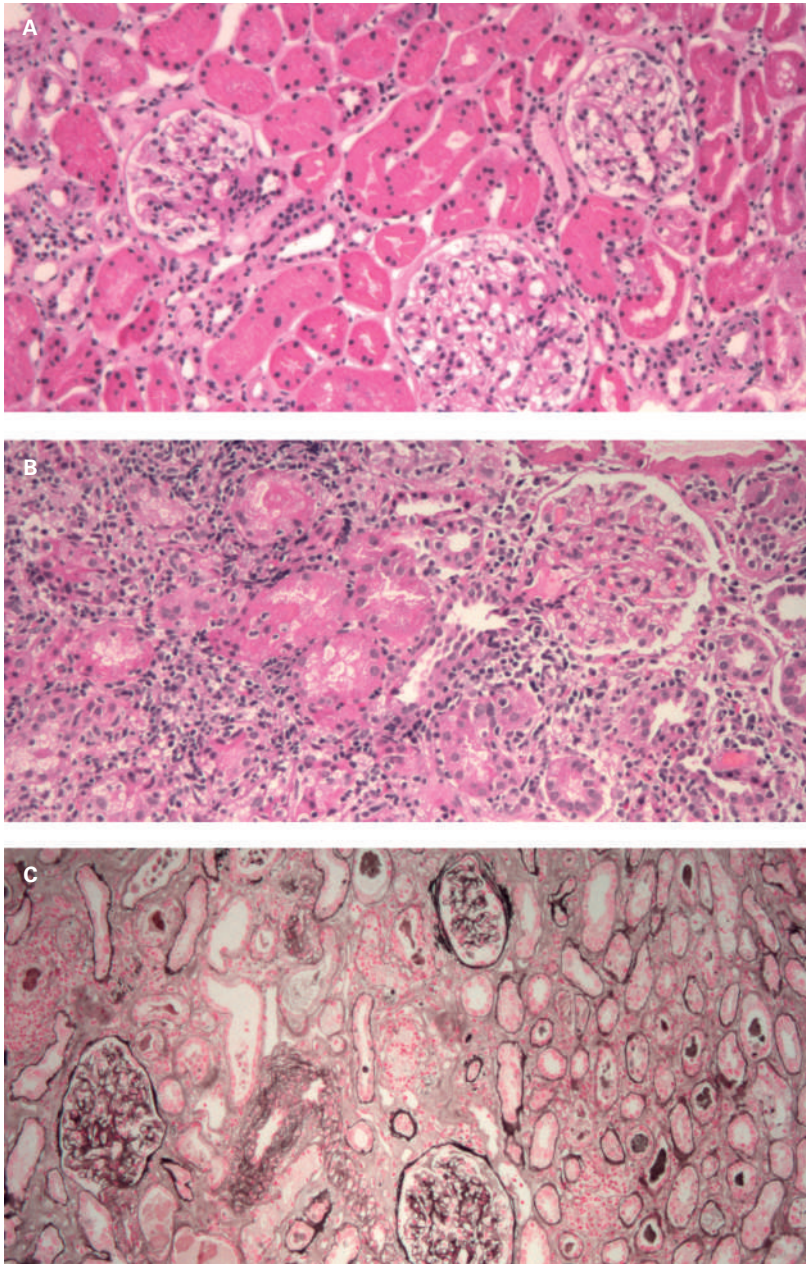


Figure 1: (A) Reins normaux (coloration H&E, grossissement original $\times 125$). (B) Néphrite interstitielle aiguë (coloration H&E, grossissement original $\times 125$). Sont caractéristiques: l'œdème interstitiel, avec des infiltrats interstitiels principalement de lymphocytes et d'histiocytes ainsi que de quelques granulocytes éosinophiles, ainsi que la tubulite avec lymphocytes dans l'épithélium tubulaire. (C) Néphrite interstitielle chronique (coloration méthénamine-argent, grossissement original $\times 80$). Sont caractéristiques: la fibrose interstitielle diffuse ainsi que l'atrophie tubulaire (tubules avec coupes transversales plus petites et membrane basale épaissie), avec des infiltrats interstitiels moindres et une tubulite moins prononcée. Les illustrations histologiques ont été aimablement fournies par le Docteur A. Gaspert.

L'intervalle entre le début de la prise médicamenteuse et l'apparition d'une NIA est d'env. 10 à 14 jours en moyenne et de moins de 3 semaines dans 80% des cas, ce qui est typique d'une réaction d'hypersensibilité de type IV médiée par les lymphocytes T. Toutefois, une NIA peut exceptionnellement aussi survenir quelques

temps plus tard. Les IPP représentent également une exception notable en ce qui concerne la période de latence: cette durée est en moyenne de 3 mois et peut dans certains cas aller jusqu'à 1 an [6]. Une longue période de latence s'observe aussi souvent avec les AINS. En cas de NIA d'origine non médicamenteuse, les anomalies urinaires sont généralement semblables à celles de la NIA médicamenteuse: légère protéinurie tubulaire, leucocyturie stérile et éventuellement microhématurie. Les symptômes et anomalies systémiques dépendent de l'éventuelle maladie systémique sous-jacente.

Epidémiologie et fréquence

Il est difficile de fournir des chiffres précis concernant la fréquence de la NIA étant donné que de nombreux cas ne sont vraisemblablement pas détectés et qu'il n'est pas rare que le diagnostic ne soit pas confirmé par biopsie en cas de suspicion clinique. Dans de grands collectifs, la proportion de NIA parmi l'ensemble des biopsies rénales est d'environ 2–3%. Toutefois, pour les biopsies rénales réalisées en raison d'une insuffisance rénale aiguë, une NIA est retrouvée dans 7–27% des cas, en fonction de la série de cas [8]. Au cours des dernières années, une incidence grandissante de la NIA a été observée en particulier chez les patients âgés [7, 9], ce qui pourrait s'expliquer par la polypharmacie croissante chez ce groupe de patients, associée à une plus grande susceptibilité à la NIA des reins déjà endommagés.

Il est bien entendu difficile de déterminer précisément à quelle fréquence certains médicaments donnés provoquent une NIA. Les IPP, qui sont tenus responsables de 5–15% des NIA dans des séries de cas récentes, semblent multiplier par sept le risque de NIA [10]. Le risque absolu de NIA sous IPP, qui s'élève à env. 12 pour 100 000 personnes-années, est cependant très faible, comme c'est probablement aussi le cas pour la plupart des autres médicaments. La survenue d'une NIA en tant que complication potentielle ne va donc pas à l'encontre de l'utilisation de ces médicaments en cas d'indication correspondante.

Diagnostic

Le diagnostic de certitude d'une NIA nécessite une biopsie rénale (fig. 1). La mise en évidence de granulocytes éosinophiles dans l'urine (éosinophilurie) constitue un test non invasif désormais répandu. Alors que les premières études avaient déjà révélé une faible sensibilité et spécificité (env. 70%) [8], des études récentes ont montré qu'une éosinophilurie ne permettait guère de faire la distinction entre une NIA et d'autres pathologies et qu'elle était extrêmement peu sensible [11, 12]. La recherche d'une éosinophilurie n'a donc plus sa

place dans la routine clinique, d'autant plus que le test demande un travail relativement intense et nécessite une coloration particulière. Le diagnostic de suspicion d'une NIA s'appuie donc le plus souvent sur une combinaison des anomalies de laboratoire décrites précédemment et de la présence d'une possible étiologie (prise médicamenteuse, maladie systémique). En cas de prise de certains médicaments (acyclovir, sulfadiazine, indinavir, méthotrexate, ciprofloxacine), il est judicieux de rechercher des cristaux dans le sédiment urinaire. Ces médicaments peuvent, par une cristallisation intratubulaire, entraîner une néphropathie cristalline aiguë, qui est à distinguer de la NIA allergique médicamenteuse dans le cadre du diagnostic différentiel. En l'absence de contre-indication à la biopsie rénale, le diagnostic d'une NIA devrait être confirmé histologiquement, en particulier lorsqu'un traitement par corticoïdes entre en ligne de compte. L'histologie permet de différencier la NIA des diagnostics différentiels possibles (par ex. insuffisance rénale toxique médicamenteuse) et d'évaluer le pronostic (plus la fibrose et l'atrophie tubulaire sont prononcées, plus les chances de guérison sont faibles). Etant donné qu'une pose précoce du diagnostic peut s'avérer décisive pour le pronostic, un néphrologue devrait être consulté le plus rapidement possible face à une dégradation aiguë de la fonction rénale d'origine indéterminée.

Parfois, le diagnostic d'une NIA est posé sur la base de l'histologie, sans qu'il ait été suspecté cliniquement. Ensuite se pose alors la question de l'étiologie. A cet égard, un passage en revue minutieux de la médication ainsi qu'une anamnèse détaillée concernant la prise de médicaments non prescrits s'imposent dans un premier temps. Il arrive que la liste des médicaments d'un patient comporte plusieurs substances qui pourraient déclencher une NIA. Bien qu'il existe certaines corrélations entre des classes de substances et des symptômes et anomalies typiques (tab. 2), il serait nécessaire dans ce cas d'arrêter si possible la prise de tous les médicaments qui pourraient déclencher une NIA. Dans des situations particulières, un test de transformation des lymphocytes [13] peut aider à identifier l'agent déclencheur. Si aucun déclencheur médicamenteux plausible n'est trouvé, il est nécessaire de rechercher des infections ou des maladies auto-immunes qui peuvent être associées à une NIA. En plus d'une anamnèse concise et d'un examen clinique, cette recherche comprend la détermination de certains auto-anticorps et marqueurs sérologiques (AAN, anti-SSA et anti-SSB, ANCA, facteurs du complément C3 et C4, sérologies CMV et EBV).

Les caractéristiques histologiques de la NIA (telles que la composition de l'infiltrat cellulaire) ne permettent que de manière très limitée de tirer des conclusions

quant à l'étiologie. La néphrite interstitielle granulomateuse constitue une forme particulière. Alors que, pour cette forme également, une origine allergique médicamenteuse est en cause dans env. un tiers des cas, il est également impératif de rechercher spécifiquement une infection mycobactérienne et une sarcoïdose. Dans de rares cas, une granulomatose avec polyangéite (GPA, autrefois appelée maladie de Wegener) peut également causer une NIA granulomateuse, mais il y a alors aussi le plus souvent une atteinte glomérulaire. Les examens complémentaires comprennent la radiographie thoracique, le test Quantiféron ou le test de Mantoux, le dosage du calcium dans le sang et les urines de 24 heures et, éventuellement, le dosage de l'ACE sérique ainsi qu'un test ANCA.

Traitement

En cas de NIA d'origine allergique médicamenteuse, il est décisif de stopper le médicament déclencheur le plus rapidement possible. Une amélioration considérable de la fonction rénale peut ainsi souvent être obtenue, sans autre traitement.

Les données concernant l'administration systémique de corticoïdes sont quelque peu controversées. Malheureusement, il n'existe pour le traitement de la néphrite interstitielle aucune donnée issue d'études randomisées et contrôlées. Différentes études de cas ont montré une évolution positive après l'administration systémique de corticoïdes. Une étude rétrospective menée chez 59 patients a montré une nette amélioration de la fonction rénale sous corticoïdes, le bénéfice de ces derniers semblant être d'autant plus grand que le traitement était initié précocement [14]. En revanche, une autre étude rétrospective n'a trouvé aucun effet significatif des corticoïdes, mais le traitement n'avait été initié qu'en moyenne 3 semaines après la pose du diagnostic [15]. Au vu de ces données, il semble judicieux d'initier un traitement par corticoïdes en cas de NIA médicamenteuse sans amélioration sous 5-7 jours après l'arrêt du médicament déclencheur soupçonné, pour autant qu'il n'existe aucune contre-indication aux corticoïdes. Auparavant, il est nécessaire de confirmer le diagnostic par biopsie et d'exclure des altérations fibrotiques plus étendues; dans ce dernier cas, un effet positif des corticoïdes serait improbable. Si une nette amélioration de la fonction rénale est obtenue après l'arrêt du médicament potentiellement déclencheur ou si le patient présente des contre-indications à une corticothérapie systémique, une confirmation du diagnostic par biopsie n'est pas obligatoirement indiquée, car sans conséquence sur le traitement.

Une corticothérapie est le plus souvent débutée à une dose de 1 mg/kg de prednisone, éventuellement après

administration initiale de trois doses d'attaque de 250 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, suivie d'une diminution progressive sur 3 mois (ou plus rapidement en l'absence de réponse sous 2 semaines) [9]. L'expérience avec les autres médicaments immunosuppresseurs en cas de NIA est très limitée; ces derniers devraient tout au plus être envisagés dans les cas exceptionnels. En cas de NIA d'origine non médicamenteuse, le traitement s'oriente en fonction de la maladie sous-jacente.

Néphrites interstitielles chroniques

Les NIC sont bien plus hétérogènes étiologiquement que les NIA (tab. 1). En principe, le tableau histologique d'une NIC représente une réaction non spécifique de l'interstitium rénal à une multitude d'agents nocifs. Ces agents nocifs peuvent principalement être de nature infectieuse ou immunologique; le plus souvent, il s'agit cependant également de causes métaboliques et autres, où l'infiltration cellulaire de l'interstitium est à comprendre comme une réaction inflammatoire non spécifique. Bien entendu, la frontière entre NIA et NIC est parfois floue; certains des agents nocifs listés dans la colonne NIC du tableau 1 peuvent également entraîner des évolutions plus aiguës, et inversement.

D'un point de vue clinique, une NIC se caractérise par une baisse lentement progressive du débit de filtration glomérulaire, généralement accompagnée d'une protéinurie tubulaire modérée et parfois d'une leucocyturie stérile et d'une microhématurie. Il est fréquent de constater la présence de signes d'un trouble de la fonction tubulaire comme la glycosurie, la phosphaturie, l'acidose tubulaire rénale et une réduction de la capacité de concentration des urines, pouvant s'exprimer par une nycturie. En fonction de l'étiologie sous-jacente, d'autres anomalies de laboratoire caractéristiques peuvent être présentes. En raison du vaste spectre étiologique, une anamnèse détaillée est décisive chez les patients souffrant d'une dégradation de la fonction rénale d'origine indéterminée. Celle-ci devrait se concentrer sur la question des symptômes systémiques, de l'exposition à des médicaments et toxines, et devrait comprendre une anamnèse familiale détaillée et ciblée. Un approfondissement de la NIC sortirait du cadre de cet article. C'est la raison pour laquelle nous ne ferons que résumer quelques-unes de ses formes.

Maladie rénale associée aux IgG4

La maladie associée aux IgG4 (IgG4-RD) représente une entité découverte récemment, qui se caractérise par une infiltration de différents organes par des cellules plasmiques polyclonales productrices d'IgG4 et s'ac-

compagne d'une fibrose. Ce tableau histologique a d'abord été découvert dans le cas de la pancréatite auto-immune; depuis, différentes maladies autrefois décrites comme des entités propres (par ex. thyroïdite de Riedel, maladie d'Ormond) sont classées dans la catégorie des IgG4-RD. Une néphrite interstitielle avec infiltration plasma-cellulaire en représente la manifestation rénale la plus fréquente [16]. En cas de manifestation rénale d'une IgG4-RD, le sang périphérique affiche presque toujours des concentrations élevées d'IgG4 (qui ne sont pas obligatoires en cas d'IgG4-RD sans atteinte rénale). Cependant, une élévation du taux d'IgG4 n'est pas spécifique. La maladie répond généralement bien aux corticoïdes.

Néphropathie des Balkans et «néphropathie aux herbes chinoises»

La cause de la néphropathie des Balkans, une NIC de progression lente survenant dans certaines régions bien définies des Balkans, est longtemps restée indéterminée. Depuis, l'acide aristolochique a été identifié comme déclencheur le plus probable. Il s'agit là d'un composant de l'aristolochie clématite, une plante présente de manière endémique qui pousse dans les champs de blé et contamine les grains. La consommation durant des années de pain produit à partir de farine locale peut engendrer une néphropathie des Balkans, avec une longue période de latence.

Au début des années 1990, la consommation d'herbes médicinales chinoises a été identifiée comme étant à l'origine d'une néphrite interstitielle cliniquement et histologiquement très semblable, mais évoluant de manière bien plus rapide. Ces herbes contenaient de l'acide aristolochique de l'espèce apparentée *Aristolochia fangchi*. Ces deux maladies rénales sont donc désormais également regroupées sous le terme «néphropathie aux acides aristolochiques» [17]. La survenue accrue de néoplasies urothéliales est également caractéristique de ces deux entités.

Néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante

Le terme de «néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante» n'existe que depuis peu [18]. Il décrit un groupe de néphropathies interstitielles héréditaires causées par des mutations des gènes *UMOD*, *MUC-1*, *REN* ou *HNF1B*, et il remplace les anciennes dénominations «maladie kystique de la médullaire rénale de type 2» ou «néphropathie hyperuricémique familiale juvénile». D'un point de vue clinique, les maladies se caractérisent par une insuffisance rénale de progression lente avec urines normales ou légère protéinurie. Elles pourraient tout à fait être confondues avec la

Correspondance:
 PD Dr Andreas D. Kistler
 Medizinische Klinik
 Nephrologie und Dialyse
 Kantonsspital Frauenfeld
 Postfach
 CH-8501 Frauenfeld
 andreas.kistler[at]stgag.ch

néphropathie hypertensive, beaucoup plus fréquente; cependant, une hypertension rénale ne survient que tardivement dans l'évolution de la maladie. Les kystes rénaux sont fréquents mais ne sont pas obligatoirement présents, leur nombre est souvent faible et ils ont le plus souvent une localisation plutôt corticale que médullaire (l'ancienne appellation «maladie kystique de la médullaire rénale de type 2» est donc trompeuse). En fonction du défaut génétique sous-jacent, d'autres anomalies caractéristiques sont possibles: hyperuricémie et crises de goutte dès le jeune âge en cas de mutations UMOD, malformations uro-génitales et diabète sucré (MODY 5) en cas de mutations HNF1B et hypotension artérielle en cas de mutations REN-1.

Néphropathies cristallines: phosphate, oxalate, urate (aiguës ou chroniques)

La néphropathie uratique aiguë représente la manifestation rénale du syndrome de lyse tumorale et peut être prévenue par l'administration prophylactique de rasburicase dans les situations à risque. La question de

savoir si une hyperuricémie de longue date (par ex. en cas de syndrome métabolique) peut également entraîner une néphropathie uratique chronique fait toujours débat. Dans ce cas, des cristaux uratiques sont probablement présents dans l'interstitium rénal, mais l'insuffisance rénale est plus vraisemblablement liée à l'hypertension artérielle présente dans la plupart des cas. Une néphropathie oxalique peut survenir en cas d'hyperoxalurie primaire, qui est rare, ou en cas de formes sévères d'hyperoxalurie secondaire. Récemment, ce sont surtout des néphropathies oxaliques causées par une hyperoxalurie secondaire après une opération chirurgicale de l'obésité qui ont été rapportées [19]. La néphropathie aiguë au phosphate représente une autre forme iatrogène de néphropathie cristalline, et peut survenir chez les patients avec insuffisance rénale préexistante après une préparation de coloscopie avec des préparations à base de phosphate; elle entraîne malheureusement le plus souvent une insuffisance rénale sévère irréversible [20].

Perspectives

Il faut s'attendre à ce que, avec l'introduction sur le marché de nouveaux médicaments, la liste (non exhaustive) du tableau 2 s'allonge encore. Ce sont donc précisément les médicaments récents qui doivent aussi toujours être envisagés comme des déclencheurs potentiels d'une NIA, même si aucun cas de NIA n'a encore été décrit pour une préparation donnée.

D'importantes lacunes persistent encore au niveau du diagnostic non invasif d'une NIA et du traitement. Il serait souhaitable que des biomarqueurs urinaires ou sanguins présentant une sensibilité et une spécificité suffisantes pour une NIA soient identifiés et validés. Il serait tout aussi essentiel que des études randomisées et contrôlées portant sur le traitement des NIA par corticoïdes et autres immunosuppresseurs/immunomodulateurs soient réalisées. Malheureusement, à la connaissance de l'auteur de cet article, aucune étude prospective de grande ampleur portant sur le diagnostic ou le traitement de la NIA et laissant espérer un gain de connaissances d'ici peu n'est actuellement en cours.

Remerciements

Je remercie chaleureusement le Docteur Arianna Gaspert, de l'Institut de pathologie clinique de l'Hôpital universitaire de Zurich, pour les illustrations histologiques.

Disclosure statement

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture

© Science Pics | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Une néphrite interstitielle aiguë (NIA) est le plus souvent d'origine allergique médicamenteuse.
- Le tableau clinique de la NIA a beaucoup évolué au cours des dernières décennies, au même titre que les médicaments déclencheurs:
 - Les symptômes et anomalies systémiques sont devenus plutôt rares;
 - le plus souvent, on observe une légère protéinurie, une leucocyturie stérile et parfois une microhématurie. Ces anomalies ne sont cependant pas obligatoirement présentes;
 - les principales classes de médicaments déclencheurs comprennent les antibiotiques, les AINS et les inhibiteurs de la pompe à protons.
- Le diagnostic de certitude de NIA ne peut être posé que sur la base de l'histologie, par une biopsie rénale.
- Démarche pratique à suivre en cas de NIA potentielle:
 - Penser à une NIA en cas de dégradation aiguë ou subaiguë de la fonction rénale sans autre explication évidente!
 - Stopper les médicaments potentiellement déclencheurs au cas où la suspicion se renforce en raison de: a) un traitement avec une substance pouvant déclencher une NIA; b) une corrélation temporelle entre la médication et la dégradation de la fonction rénale; c) des anomalies urinaires correspondantes (protéinurie tubulaire, leucocyturie et éventuellement microhématurie).
 - Si aucune amélioration significative de la fonction rénale ne se fait sentir au maximum dans les 5 jours, et en l'absence de contre-indication à une corticothérapie systémique, il est recommandé de réaliser une biopsie rénale et, en cas de confirmation du diagnostic, d'initier un traitement par corticoïdes.
- Les néphrites interstitielles chroniques représentent un groupe de maladies très hétérogène sur le plan étiologique; elles sont caractérisées par une lente dégradation de la fonction rénale, une légère protéinurie, parfois une leucocyturie stérile et souvent des troubles de la fonction tubulaire.

Literatur / Références

1. Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med.* 1898 Jul 1;3(4-5):393-420.
2. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jan;19(1):8-11.
3. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010 Jun;77(11):956-61.
4. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct;64(4):558-66.
5. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, Gallo GR. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med.* 1968 Dec 5;279(23):1245-52.
6. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 15;26(4):545-53
7. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015 Feb;87(2):458-64.
8. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Aug;6(8):461-70.
9. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Oct 16. pii: gfu326. [Epub ahead of print]
10. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):837-44.
11. Fletcher A. Eosinophiluria and acute interstitial nephritis. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1760-1.
12. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Nov;8(11):1857-62.
13. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, Yawalkar N, Fehr T, Neuweiler J, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct;17(10):2919-27.
14. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008 Apr;73(8):940-6.
15. Clarkson MR, Gibling L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Nov;19(11):2778-83.
16. Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Feb;85(2):251-7.
17. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(6):513-5.
18. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015 Mar 4. doi: 10.1038 [Epub ahead of print].
19. Nasr SH, D'Agati VD, Said SM, Stokes MB, Langoza MV, Radhakrishnan J, et al. Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y Gastric Bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1676-83.
20. Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Towards the incidence of acute phosphate nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3020-2.