

LA NÉPHROPATHIE TUBULO-INTERSTITIELLE AIGUË : une cause rare d'insuffisance rénale aiguë

A. BOUQUEGNEAU (1), J. LONGTON (1), C. BOVY (2), J.M. KRZESINSKI (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à une Néphropathie Tubulo-Interstitielle Aiguë (NTIA) sur prise d'Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS). Cette pathologie est une cause rare d'insuffisance rénale aiguë. Elle est importante à reconnaître du fait du danger immédiat de morbidité engendré et de son risque évolutif vers l'insuffisance rénale chronique. Le diagnostic différentiel de celle-ci avec les autres causes d'insuffisance rénale aiguë est essentiel au vu de la prise en charge thérapeutique différente. Dans cet article, nous tendrons à rappeler brièvement la démarche diagnostique à adopter lors d'une insuffisance rénale aiguë.

MOT-CLÉS : *Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë - insuffisance rénale aiguë - AINS*

A RARE CAUSE OF ACUTE RENAL FAILURE, ACUTE
TUBULO-INTERSTITIAL NEPHRITIS

SUMMARY : We report the case of an acute renal failure due to an acute interstitial nephropathy (ATIN) induced by non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Even though this pathology is a rare cause of acute renal failure, it still requires special attention in view of the fact that it induces a high risk of acute morbidity but it also can evolve into chronic renal failure. Its differential diagnosis with other causes of acute renal failure becomes essential because of the different therapeutic care. In this article, we are going to briefly sum up the reasoning to adopt in order to diagnose an acute renal failure.

KEYWORDS : *Acute tubulo-interstitial nephritis - Acute renal failure - NSAID*

INTRODUCTION

La Néphropathie Tubulo-Interstitielle Aiguë (NTIA) représente seulement 2 à 3% des causes d'Insuffisance Rénale Aiguë (IRA). Elle peut évoluer vers une Insuffisance Rénale Chronique (IRC), si elle n'est pas précocement diagnostiquée et traitée. La NTIA sous-tend en effet une thérapeutique spécifique. L'IRA expose par ailleurs à un risque de morbi-mortalité accrue en phase aiguë.

Pour rappel, l'étiologie principale des IRA en dehors du milieu hospitalier, est l'origine pré-rénale dite fonctionnelle, c'est-à-dire un trouble de la perfusion rénale. Ensuite viennent les origines parenchymateuses, parmi lesquelles on retrouve les causes glomérulaires et surtout tubulaires, notamment la NTIA. Les causes plus rares sont les IRA post-rénales, liées à un obstacle sur les voies urinaires. Ces différentes formes d'IRA sous-tendent des démarches diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

La NTIA est une pathologie méconnue et souvent mal étiquetée, dont le pronostic dépend essentiellement de la rapidité du traitement. Nous illustrons cette pathologie par un cas clinique classique, afin de discuter de la prise en charge optimale à adopter.

PRÉSENTATION DU CAS

Il s'agit d'une patiente de 19 ans, admise au Service des Urgences pour douleur abdominale depuis 48h, avec nausées et vomissements. La douleur est centrée sur la Fosse

Iliaque Droite (FID) et irradie vers la région para-lombaire droite. La symptomatologie s'accompagne d'une anorexie et de la restriction importante de prise hydrique depuis ces deux derniers jours. Il n'y a pas de plaintes urinaires, ni de fièvre.

Les antécédents sont sans particularité. On note la prise d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) depuis 3 à 4 jours pour des céphalées en «casque».

L'examen clinique est normal, la pression artérielle de 120/70mmHg et la température de 37,1°C.

L'abdomen est souple, tympanique avec cependant une sensibilité dans la région épigastrique et la FID. Le point costo-musculaire droit est douloureux à la percussion.

À la biologie, la créatininémie est de 12,4 mg/L, avec une filtration glomérulaire estimée par la formule du MDRD à 56 mL/min/1,73 m². La CRP est dosée à 15 mg/L (N<6 mg/L) mais ne s'accompagne pas d'hyperleucocytose. La bandelette urinaire est positive pour le sang et les protéines qui sont dosées à 1.090 mg/g de créatinine urinaire. Le sédiment urinaire révèle une hématurie microscopique avec leucocyturie. Aucun cylindre pathologique n'est détecté. La culture urinaire est, quant à elle, négative.

L'électrophorèse des protéines urinaires montre une atteinte mixte, glomérulaire et tubulaire, avec albumine à 49% et une majoration de la fraction des protéines de faible poids moléculaire (β -globulines) à 26%. La fraction excrétée de sodium est de 4% (rapport entre la clairance de sodium et celle de

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Chef de clinique, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU de Liège.

créatinine). L'échographie abdominale et la tomomodensitométrie abdomino-pelvienne sont sans grande particularité.

Après 24h, l'insuffisance rénale s'aggrave ainsi que le syndrome inflammatoire avec créatininémie à 16,9 mg/L et une GFR estimée à 39 mL/min/1,73m² et une CRP à 27,7 mg/L.

En présence d'une IRA avec hématurie, leucocyturie et protéinurie à profil mixte, une biopsie rénale est indiquée et réalisée. Elle démontre une image de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, caractérisée par un infiltrat inflammatoire interstitiel formé de lymphocytes et de macrophages. Un certain degré de dilatation tubulaire est observé, avec microvacuolisation de l'épithélium. Aucune lésion vasculaire ou glomérulaire n'est démontrée.

Le bilan complet des étiologies des NTIA est alors entrepris. Les sérologies infectieuses, notamment celle de l'hantavirus, se révèlent être négatives. Le bilan immunologique revient négatif. En définitive, seule l'origine «toxique», et principalement celle liée aux AINS pris par la patiente avant le début de sa symptomatologie, est retenue. L'état clinique ainsi que la biologie de la patiente se normalisent rapidement après arrêt des AINS et réhydratation.

DISCUSSION

Bien que la NTIA soit une cause rare d'IRA avec divers mécanismes pathogéniques, une origine médicamenteuse est importante à rechercher, car de plus en plus fréquente. Il n'est, par ailleurs, pas toujours aisé de faire la différence entre les trois formes d'IRA, bien que ceci soit essentiel au vu de la prise en charge différente. Dans cet esprit, il nous apparaît utile de rappeler les différents éléments qui orientent la démarche diagnostique face à une IRA. Ensuite, nous rappellerons les différentes étiologies des NTIA. Pour finir, nous aborderons le traitement ainsi que le pronostic de l'affection.

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE FACE À UNE IRA

Les récents critères de l'Acute Kiney Injury Network (AKIN) (1) résument la définition de l'IRA comme toute augmentation aiguë (dans les 48 h) de la créatininémie de plus de 0,3 mg/dL par rapport à la valeur de base, ou encore comme une augmentation de plus de 50% de créatininémie, ou, pour finir, comme une oligurie de moins de 0,5 mL/kg/h pendant plus de 6 heures. Ensuite la sévérité de l'IRA peut être appréciée selon la classification RIFLE (Risk; Injury; Failure; Loss; End stage renal disease). Cette classification permet d'évaluer le pronostic de l'IRA et est présentée dans le tableau I (2, 3).

L'IRA complique 5% des hospitalisations et jusqu'à 30% des admissions en réanimation. Elle peut être divisée conventionnellement en trois catégories comprenant: les pathologies entraînant un déficit de perfusion rénale ne compromettant pas initialement l'intégrité du parenchyme rénal (IRA fonctionnelle ou pré-rénale) (55%), celles qui impliquent directement le parenchyme rénal (IRA organique) (40%), et enfin celles associées à une obstruction des voies urinaires (IRA post-rénale) (5%). Le diagnostic différentiel des trois formes d'IRA est rappelé au tableau II.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE L'IRA ORGANIQUE

On retrouve dans l'IRA organique (ou parenchymateuse) quatre grandes origines.

La Nécrose Tubulaire Aiguë (NTA) qui représente 70% des IRA organiques. Elle peut être d'origine ischémique et/ou toxique (hypotension systémique prolongée, séquelle de rhabdomyolyse, aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine, amphotéricine B,...).

Une origine glomérulaire peut également être présente (15%), souvent liée à une forme rapidement progressive de la glomérulonéphrite.

Dans 5% des cas, l'IRA organique est d'origine vasculaire (thrombose artérielle ou veineuse, embolies systémiques).

TABLEAU I. CLASSIFICATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË, BASÉE SUR L'INTENSITÉ ET LA DURÉE DE LA RÉDUCTION DU DÉBIT URINAIRE AINSI QUE SUR L'ÉLEVATION DE LA CRÉATININÉMIE (CLASSIFICATION RIFLE).

Stade	Critère sanguin (TFG)	Critère urinaire (débit)
Risk (R)	-augmentation de la créatininémie >1,5x par rapport aux valeurs de base -chute de TFG >25%	<0,5mL/kg/h sur 6h
Injury (I)	-augmentation de la créatininémie >2x par rapport aux valeurs de base -chute de TFG >50%	<0,5mL/kg/h sur 12h
Failure (F)	-augmentation de la créatininémie >3x par rapport aux valeurs de base -chute de TFG >75%	<0,5mL/kg/h sur 24h ou -anurie sur 12h
Loss (L)	-IRA persistante -perte complète de la fonction rénale >4semaines nécessitant une thérapeutique de suppléance	
ESRD (E)	-End stage renal disease -perte de la fonction rénale >3mois nécessitant une thérapeutique de suppléance	

TFG: Taux de filtration glomérulaire.

TABLEAU II. ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES ET URINAIRES DU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES DIFFÉRENTES FORMES D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

	IRA pré-rénale	IRA organique	IRA post-rénale
Biologie :	- Urée (mg/L)/ créatinine (mg/L) sérique >40 - PCr augmente moins rapidement	- Urée (mg/L)/ créatinine (mg/L) sérique = ou <20 - PCr augmente de 0,3 à 0,5x la valeur de départ	- Fonction de l'étiologie : hyperuricémie hypercalcémie majoration des LDH
Chimie urinaire			
FeNa + (%)	< 1	> 1	
FeUrée (%)	<35	>35	
U Na + (mmol/l)	<20	>40	
U Cl - (mmol/l)	<20	>40	
U Cr/ PCr	>40	<20	
Osmolalité urinaire (mOsm/kg)	>500	<350	
RUSU	négatif	protéinurie; cellules; cylindres	parfois cristaux d'acides uriques ou d'oxalates
Diurèse	oligo-anurie (<500ml/j) et urines foncées	souvent conservée	
Échographie rénale	reins normaux	augmentation de volume rénal	augmentation de la taille des reins avec dilata- tion des cavi- tés excrétrices
Cr : créatinine; P : concentration plasmatique; U : concentration urinaire; Fe : fraction excrétée; RUSU : réaction urinaire et sédiment urinaire.			

La NTIA représente environ 10% des IRA organiques, soit 2 à 3% des cas d'IRA. La présentation typique est une soudaine altération de la fonction rénale avec oligurie. Une douleur du flanc est présente dans 50% des cas, avec des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée). La pression artérielle est normale. Les œdèmes sont généralement absents. Les signes allergiques (rash, fièvre ou arthralgie) sont fréquents (4), surtout dans les origines liées à une hypersensibilité aux pénicillines, mais leur absence n'exclut pas le diagnostic de NTIA, notamment lié aux AINS (5). Le délai d'apparition des symptômes se situe entre 1 jour et 18 mois !

Les analyses biochimiques révèlent une éosinophilie sanguine et/ou urinaire, avec majoration des taux sanguins d'IgE surtout dans les phénomènes d'hypersensibilité. Les lymphocytes prédominent dans les NTIA secondaires aux AINS (6).

La moitié des patients présentent une leucocyturie stérile, et les cylindres leucocytaires sont fréquents. L'hématurie apparaît également dans 50% des cas, mais pratiquement jamais sous la forme de cylindres hématiques. Bien que la découverte de tels cylindres ait été rapportée au cours de NTIA, leur présence doit toujours prioritairement faire rechercher une origine glomérulaire, notamment observée dans la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique. La protéinurie fréquemment associée est souvent inférieure à 1g/g de créatininurie et est de type tubulaire (normalement < 30% albumine et > 70% de globulines). Des acidoses tubulaires sont également décrites, témoignant de l'altération de la fonction tubulaire.

Il faut rester attentif au fait qu'une protéinurie majeure peut également être présente, chez le patient qui développe de façon combinée une NTIA «allergique» et une glomérulopathie à lésions glomérulaires minimes. Ceci est retrouvé parfois dans les suites d'un traitement par AINS et semble lié aux cytokines produites par les lymphocytes infiltrant le rein qui augmentent la perméabilité de la membrane basale glomérulaire.

L'échographie révèle habituellement des reins de taille normale, voire légèrement supérieure à la normale, avec une échogénicité corticale plus importante.

La biopsie rénale est habituellement indiquée lorsque l'origine de l'IRA n'est pas claire. Celle-ci démontre la présence typique d'un œdème interstitiel, avec infiltration leucocytaire (polymorphonucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, lymphocytes) et des foyers de nécrose tubulaire. Dans de rares cas (notamment secondaires à une sarcoïdose) on peut retrouver des granulomes.

La figure 1 résume la démarche diagnostique à adopter face à la découverte d'une IRA.

ÉTIOLOGIES DES NTIA

Les NTIA peuvent être d'origine médicamenteuses, infectieuses ou associées à des maladies auto-immunes. Dans 10% des cas, aucune cause n'est décrite et elles sont dites alors idiopathiques. Les NTIA secondaires à la prise de médicaments représentent 85% des cas (6). Leur présentation clinique est fort proche de celle décrite ci-dessus. En ce qui concerne les autres formes de NTIA, la présentation clinique est souvent plus spectaculaire. En effet, lorsqu'elles sont secondaires à une infection, la présentation clinique dépend essentiellement de l'infection sous-jacente. Ainsi, les symptômes extra-rénaux, notamment la fièvre, des douleurs abdomina-

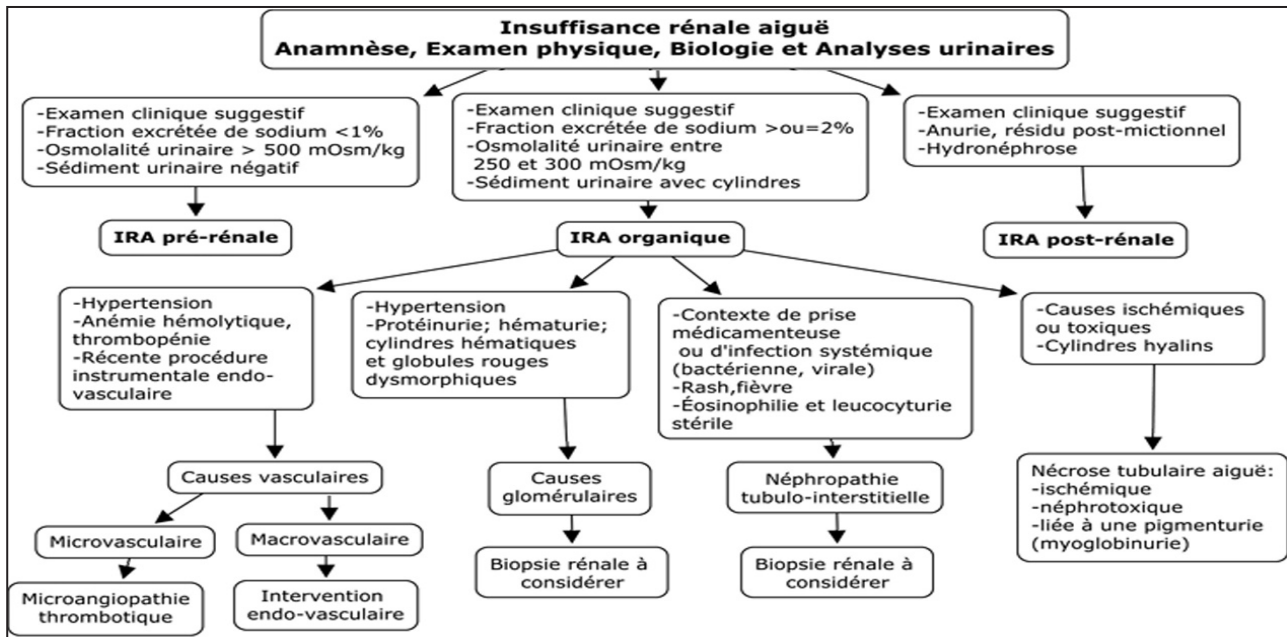


Figure 1. Résumé de la démarche diagnostique à adopter face à une IRA

les, des vomissements et une thrombocytopénie sont au premier plan. Cette dernière est parfois responsable de complications hémorragiques, typiques en cas d'infection par Hantavirus (7). Une protéinurie plus importante est souvent retrouvée, et ce en raison de l'atteinte glomérulaire plus fréquente. En cas d'affection immunologique (par exemple le lupus érythémateux), la clinique est dominée par la symptomatologie correspondante. Les manifestations urinaires sont le plus souvent une IRA avec protéinurie modérée et leucocyturie stérile.

Le tableau III reprend une liste non exhaustive des étiologies des NTIA.

TRAITEMENT

Le traitement de première ligne est l'arrêt de l'agent inducteur ou le traitement étiologique de l'affection sous-jacente. Si aucune amélioration de la fonction rénale n'est observée dans le décours, un traitement immunosuppresseur est utile. Les glucocorticoïdes sont les plus utilisés. Ils permettent de réduire la durée de l'insuffisance rénale et d'améliorer la récupération de la fonction rénale (6). A noter que les NTIA liées aux AINS ne répondent que faiblement aux glucocorticoïdes, particulièrement si le diagnostic est tardif.

Les recommandations actuelles préconisent la prescription de corticoïdes s'il n'y a pas d'amélioration de la fonction rénale 3 à 7 jours après l'arrêt de la thérapeutique inductrice (dose initiale de 1 mg/kg par jour pour une durée minimale de 1 à 2 semaines et une diminution progressive des doses de corticoïdes sur 2 à 3

mois). En cas d'altération sévère de la fonction rénale, un traitement par bolus intra-veineux de méthylprednisolone (0,5 à 1 g/j) pendant 3 jours avec relais *per os* est utile.

L'utilisation du mycophénolate mofétil (Cellcept®) a démontré une certaine efficacité, en cas de corticorésistance (8).

PRONOSTIC

La récupération d'une fonction rénale correcte est observée dans la majorité des cas de NTIA secondaires à la prise de méthicilline et ce, après l'arrêt de celle-ci, avec ou sans corticothérapie (10). Le niveau de récupération de la fonction rénale semble plus faible pour les autres médicaments. On observe fréquemment la nécessité

TABLEAU III. ÉTILOGIES DES NTIA

Médicamenteuses :	- Antibiotiques (pénicillines et céphalosporines; rifampicine; sulfamidés; ciprofloxacine) - AINS, y compris les COX-2 sélectifs - Oméprazole; Lansoprazole; Cimétidine - Furosémide; Bumétanide; Hydrochlorothiazide - 5-aminosalicylates; Indanavir; Allopurinol
Infectieuses :	- Bactériennes (Streptococcus spp.; Legionella spp.; Corynebacterium diptheriae) - Virales (Hantavirus; Cytomegalovirus; HIV; HBV) - Mycètes (Histoplasma spp.) - Parasites (Leishmania; Toxoplasme)
Associé à des maladies auto-immunes :	- Sarcoidose - Syndrome de Sjögren - Lupus érythémateux dissimulé - Granulomatose de Wegener
Causes rares :	- TINU : association d'une uvéite et d'une NTIA
Idiopathique :	

d'une dialyse au stade aigu si le diagnostic est retardé, mais seulement 10% des patients nécessitent une épuration extra-rénale au long cours (11). La récupération de la fonction rénale est alors incomplète, avec dans près de 40% des cas, le maintien à des valeurs au-dessus de la normale de la créatininémie avec un risque d'évolutivité vers l'insuffisance rénale chronique (4).

Certains éléments cliniques sont des éléments de pronostic. En effet, une IRA prolongée (supérieure à 3 semaines), les NTIA associées à la prise d'AINS et certains aspects histologiques de l'affection, notamment la présence de granulomes et de la fibrose interstitielle importante, sont des facteurs de mauvais pronostic (12).

RAPPEL DU RÔLE DES AINS EN PATHOLOGIE RÉNALE AIGÜE

Outre la NTIA, les AINS peuvent provoquer une IRA fonctionnelle (pré-rénale), des troubles ioniques (hyponatrémie et hyperkaliémie), ou encore un syndrome néphrotique.

L'IRA fonctionnelle se développe principalement chez des patients avec une diminution du volume circulant effectif (insuffisance cardiaque, cirrhose, prise d'inhibiteur d'enzyme de conversion), ou en déplétion volumique vraie (déplétion hydrosodée, hémorragie, etc). En effet les prostaglandines produites en intra-rénal dans cette situation d'hypovolémie relative ou réelle diminuent les résistances vasculaires pré-glomérulaires, afin de maintenir un débit de perfusion rénale adéquat. Les AINS bloquent cette production intra-rénale de prostaglandines. Bien que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 protègent contre les effets indésirables digestifs, ils ne sont pas pour autant inoffensifs pour le rein, qui exprime la COX-2 de manière constitutive (9).

Lorsque les AINS provoquent un syndrome néphrotique, on peut retrouver alors soit une image de lésions glomérulaires minimales (la néphrose lipoïdique ou «minimal change disease»), soit une glomérulopathie membraneuse.

CONCLUSION

La NTIA est une pathologie de présentation protéiforme peu spécifique. Dans le cas présenté, la patiente, *a posteriori*, a développé une symptomatologie plutôt typique d'une origine toxique liée aux AINS. En effet, la symptomatologie à l'avant-plan était digestive, et les symptômes de type allergique étaient absents.

La présentation clinique de cette pathologie est souvent peu évocatrice. De plus, les médicaments responsables sont très usités, souvent non signalés lors de l'anamnèse systématique. Par conséquent, il y a un risque élevé de négliger ces affections, donc de ne pas les traiter. Ceci peut avoir des conséquences relativement impor-

tantes sur la fonction rénale et sur le pronostic à long terme pour le patient.

Les analyses urinaires sont indispensables pour orienter le diagnostic en présence d'une créatininémie accrue. Elles ne sont cependant pas suffisamment spécifiques pour établir un diagnostic de certitude de NTIA. Actuellement, la biopsie rénale garde toujours une place importante dans la recherche étiologique des IRA organiques. L'amélioration clinique et biologique dès l'arrêt de la thérapeutique inductrice sert également de test diagnostique.

Les étiologies médicamenteuses de NTIA nous rappellent la nécessité d'une prudence dans nos prescriptions ainsi que le danger potentiel de l'automédication. Les causes infectieuses sont, en fréquence, de loin dépassées par les causes médicamenteuses dont les AINS. Le recours à ces derniers doit toujours être réfléchi. «*Primum non nocere*» doit rester au centre de notre attitude de prescripteur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, et al.— Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2007, **18**, 1987-1994.
2. Ronco C, Kellum JA, Mehta R.— Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 1555-1558.
3. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al.— An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 2006, **34**, 1913-1917.
4. Baker RJ, Pusey CD.— The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 8-11.
5. Clive DM, Stoff JS.— Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1984, **310**, 563-572.
6. Kasper D, Braunwald E, Fauci A. Harrison.— *Principe de médecine interne 16^{ème} édition*. Flammarion, 2005, 246-250, 1644-1653.
7. Bourhaba M, Giot J.B, Mukeba Tshialala, et al.— L'hantavirus fait encore parler d'elle. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 322-328.
8. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, et al.— Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, **1**, 718-722.
9. Krzesinski JM, Piront P.— Décompensation cardiaque, fonction rénale et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Liege*, 2002, **57**, 582-586.
10. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, et al.— The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol*, 2000, **54**, 179-190.
11. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al.— Acute interstitial nephritis : clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 2778-2783.
12. Bhaumik SK, Kher V, Arora P, et al.— Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail*, 1996, **18**, 97-104.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.