

Mise au point

# Néphropathie interstitielle immuno-allergique

## Drug-induced acute interstitial nephritis

S. Caillard \*, B. Moulin

*Service de néphrologie transplantation, hôpital central, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France*

Reçu le 13 février 2003 ; accepté le 5 mars 2003

### Résumé

Les néphropathies interstitielles aiguës immuno-allergiques représentent environ 3 % des causes d'insuffisance rénale aiguë. Les molécules les plus souvent responsables sont les bêtalactamines, la rifampicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques. La présentation clinique peut être paucisymptomatique rendant le diagnostic difficile, ou plus caractéristique avec les signes généraux d'une réaction d'hypersensibilité. Sur le plan rénal, le tableau associe une insuffisance rénale de sévérité variable à une protéinurie, une hématurie et une leucocyturie. L'éosinophilie et l'éosinophilurie sont évocatrices mais non constantes et non pathognomoniques. L'apport des examens complémentaires est limité. Seule la biopsie rénale, réalisée lorsque le tableau n'est pas typique ou l'évolution non rapidement favorable permet de poser un diagnostic de certitude en montrant un infiltrat interstitiel d'intensité variable accompagné éventuellement de granulomes et d'un certain degré d'atrophie tubulaire. L'évolution est le plus souvent favorable après l'arrêt du médicament responsable mais une insuffisance rénale chronique peut persister dans certains cas. Outre le traitement symptomatique, une corticothérapie de courte durée peut être discutée dans certains cas.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Acute interstitial nephritis is a form of inflammatory renal disease affecting preferentially the interstitium and the tubules. Drugs, particularly betalactams, rifampicin and non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics are currently the most common cause. Clinical findings may be variable depending on the drug involved and individual response. Renal insufficiency, mild proteinuria, hematuria and leucocyturia are common. Eosinophilia and eosinophiluria are frequent but non constant and non specific. Most patients recover from acute renal failure; however, in older patients or in patients with pre-existing renal insufficiency, the recovery of renal function may be incomplete. Supportive treatment is evident and corticotherapy can be proposed in some cases.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Réaction immuno-allergique ; Insuffisance rénale aiguë ; Néphropathie interstitielle aiguë

*Keywords*: Acute interstitial nephritis; Drugs; Renal insufficiency

## 1. Épidémiologie

La néphropathie tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) a été décrite pour la première fois par Biermer en 1860 et définie comme une entité clinique par Councilman en 1898 [1]. Les premiers cas décrits étaient des NTIA postinfectieuses. Avec l'avènement des antibiotiques dans les années 40, les pre-

miers cas de NTIA médicamenteuses apparaissent. Dans les années 70, des auteurs rapportent cette complication chez au moins 17 % des patients traités par méthicilline. Dans les dernières décennies, les agents responsables des NTIA immuno-allergiques se sont diversifiés et cette complication reste une préoccupation d'actualité.

L'incidence exacte des néphropathies interstitielles aiguës immuno-allergiques est difficile à préciser car les symptômes sont peu spécifiques et que le diagnostic de certitude repose sur la biopsie rénale. Toutefois, la survenue d'une insuffi-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [sophie.caillard@chru-strasbourg.fr](mailto:sophie.caillard@chru-strasbourg.fr) (S. Caillard).

sance rénale dans un contexte de prise médicamenteuse ne conduit pas systématiquement à la réalisation d'une biopsie rénale. Dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë (IRA), on dénombre environ 20 % de causes médicamenteuses [2] et seules 1–5 % correspondent à des néphropathies interstitielles immuno-allergiques [3,4].

## 2. Étiologies

Quarante à 60 % des néphropathies interstitielles aiguës sont d'origine immuno-allergique. Les autres étiologies des néphropathies immuno-allergiques sont les infections, les maladies de système et les dyscrasies lymphoplasmocytaires. Il existe aussi des formes idiopathiques, le plus souvent associées à des uvéites [5].

Concernant les causes médicamenteuses, plus d'une centaine de molécules ont été incriminées dans la survenue d'une néphropathie immuno-allergique (Tableau 1). Les médicaments les plus souvent mis en cause sont les bêta-lactamines et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Après une réaction allergique à l'une des bêta-lactamines, il est préférable de contre-indiquer toutes les molécules de cette classe thérapeutique. En revanche, les réactions croisées avec les céphalosporines sont rares [6]. Parmi les AINS, le fénoprophène est la molécule le plus souvent responsable suivi par l'ibuprofène, l'indométacine, la phénylbutazone et le piroxicam, ce qui correspond probablement à la fréquence d'utilisation de ces molécules. Enfin, d'autres molécules fréquemment rapportées dans la littérature en association avec les néphropathies immuno-allergiques sont la rifampicine, la ciprofloxacine, les sulfonamides, la phénytoïne, le furosémide, l'allopurinol, la cimétidine, l'oméprazole et la phénindione. L'oméprazole semble incriminé dans un nombre croissant de cas en raison d'une prescription de plus en plus large de ce produit. On dénombre actuellement une vingtaine de cas publiés dans la littérature [7]. Les autres cas rapportés sont plus anecdotiques.

## 3. Physiopathologie

La néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique correspond à une réaction d'hypersensibilité dans laquelle des mécanismes humoraux et cellulaires sont impliqués.

La réaction humorale survient en général rapidement après l'introduction du médicament et correspond à une synthèse d'anticorps spécifiques de la molécule utilisée comme des anticorps antirifampicine ou antiméthycilline [8,9]. Ces anticorps deviennent pathogènes selon plusieurs modalités :

- la molécule se fixe sur la membrane basale tubulaire ou se dépose dans l'interstitium, se comportant comme un antigène « planté » ;
- la molécule partage un épitope avec un antigène normalement présent dans la membrane basale tubulaire ou l'interstitium et induit une réponse immune dirigée contre cet antigène ;

Tableau 1  
Molécules incriminées dans la survenue d'une néphropathie interstitielle immuno-allergique

Bêta-lactamines	Salicylés	Diurétiques
Aminocilline	Aminopyrine	Amiloride
Ampicilline	Aspirine	Chlortalidone
Cloxacilline	Floctafénine	Furosémide
Méthycilline	Glafénine	Indapamide
Mezlocilline	Mésalazine	Thiazidiques
Oxacilline	Paracétamol	Triamterène
Pénicilline G	Noramidopyrine	
Pipéracilline	Sulfinpyrazone	
Tazocilline		<b>Anti-ulcéreux</b>
Aztreonam		Cimétidine
Céfaclor	<b>AINS et anti-Cox2</b>	Famotidine
Céfamandole	Acide méfénamique	<b>Oméprazole</b>
Céfalotine	Acide tiaprofénique	<b>Ranitidine</b>
Céfazoline	Diclofénac	
Céfotaxime	Fénoprophène	
Ceftazidime	Ibuprofène	<b>Anticonvulsivants</b>
Céfotétan	Kétoprofène	Acide valproïque
Céfaléxine	Naproxène	Carbamazépine
	Phénylbutazone	Diazépam
<b>Macrolides</b>	Piroxicam	Lamotrygine
Azithromycine	Sulindac	Phénobarbital
Érythromycine	Celocoxib	Phénytoïne
Flurithromycine		
Spiramycine		<b>Autres</b>
	<b>Analgésiques</b>	Allopurinol
<b>Quinolones</b>	Glafénine	Alpha-méthyl-dopa
Ciprofloxacine	Noramidopyrine	Amphétamines
Norfloxacine		Amlodipine
		Azathioprine
<b>Tétracyclines</b>		Captopril
Minocycline		Clofibrate
Tétracycline		Clozapine
		Cytosine arabinoside
<b>Antituberculeux</b>		Diltiazem
<b>Rifampicine ++</b>		
Éthambutol	<b>Antiviraux</b>	D-pénicillamine
Isoniazide	Aciclovir	Fénofibrate
	Foscarnet	Griséofulvine
<b>Polypeptides</b>	Indinavir	Phénindione
Vancomycine	Interféron	Phénothiazine
Teicoplanine		Propranolol
		Propylthiouracil
<b>Autres</b>		Sels d'or
Colistine		Streptokinase
Cotrimoxazole		Ticlopidine
Furadoïne		Warfarine
Gentamicine		
Latamoxef		
Lincomycine		
Polymyxine		
Quinine		

- la molécule se fixe à un composant de la membrane basale tubulaire et agit comme un haptène ;
- la molécule induit la production d'anticorps et se dépose dans l'interstitium sous forme d'immuns complexes [10].

Tableau 2

Critères anamnestiques, cliniques, paracliniques et histologiques permettant de différencier une insuffisance rénale médicamenteuse d'origine toxique d'une atteinte de type immuno-allergique

Signes en faveur d'une atteinte médicamenteuse « toxique »	Signes en faveur d'une atteinte médicamenteuse « immuno-allergique »
Relation directe entre dose et signes de toxicité	Pas de relation avec la dose
Concentrations d'antibiotiques élevées	Réapparition des mêmes symptômes après nouvelle administration
Pauvreté des signes cliniques : absence de manifestations extrarénales	Manifestations extrarénales associées : rash, fièvre, arthralgies...
Absence d'anomalies immunologiques	Anomalies hémato-immunologiques Éosinophilie
Signes histologiques : atteinte tubulaire prédominante	Signes histologiques : infiltrat interstitiel ± granulomateux
Évolution favorable	Évolution vers l'insuffisance rénale chronique plus fréquente

Dans d'autres cas, on ne retrouve pas d'anticorps circulant ni de dépôt d'immunoglobulines ou de complexes immuns dans le rein et un mécanisme à prédominance cellulaire est alors évoqué. Il s'agit d'une réaction survenant après une latence plus longue et faisant intervenir deux types de mécanismes : une réaction d'hypersensibilité retardée impliquant principalement les lymphocytes T CD4+, les monocytes et les macrophages et une réaction de type cytotoxicité directe impliquant les lymphocytes T CD8+.

Enfin, une réaction d'hypersensibilité directe impliquant la maturation de cellules B spécifiques et la synthèse d'IgE est souvent associée aux mécanismes précédents. Les IgE se lient aux mastocytes et aux basophiles qui s'associent alors à l'antigène, conduisant à la libération de médiateurs de l'inflammation et de facteurs chimiotactiques des éosinophiles. Ces cellules libèrent elles aussi des médiateurs pro-inflammatoires. Les signes cliniques accompagnant certaines néphropathies immuno-allergiques et la présence d'éosinophiles sont les témoins de ce mécanisme.

#### 4. Présentation clinicobiologique

Le délai de survenue des symptômes entre l'introduction du nouveau traitement et la survenue des signes cliniques varie de quelques jours à quelques semaines, avec une moyenne d'environ 10 j. La réaction immuno-allergique n'est pas dose-dépendante.

La présentation clinique est peu spécifique mais certains éléments synthétisés dans le Tableau 2 permettent de différencier une insuffisance rénale de nature « toxique » d'une atteinte de type « immuno-allergique ». De plus, il n'est pas toujours facile d'attribuer les symptômes du patient à la réaction immuno-allergique ou à la maladie sous-jacente ayant conduit à la prescription. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre (50–80 % des cas), l'éruption cutanée (25 %), les arthralgies et plus rarement une atteinte hépatique.

La fonction rénale est altérée à des degrés variables ; environ 50 % des adultes et 15 % des enfants présentent une insuffisance rénale. La prise en charge en dialyse est nécessaire chez environ 1/3 des patients, elle s'élève à 2/3 dans les néphropathies immuno-allergiques secondaires à la rifampicine [11]. La diurèse est le plus souvent conservée et la protéinurie, constante, est faible à modérée, accompagnée d'une hématurie dans 50–90 % des cas et d'une leucocyturie (40–90 %). Les cylindres leucocytaires et hématiques sont fréquents. Il peut exister une hématurie macroscopique. La protéinurie de rang néphrotique est rare sauf dans les cas de lésions glomérulaires minimales associées aux néphrites tubulo-interstitielles aiguës survenant après prise d'AINS. Cette association a été décrite dans 70 % des cas de néphropathies immuno-allergiques secondaires à une prise d'AINS [10]. Les néphropathies immuno-allergiques aux AINS ont de plus la particularité de survenir après un délai plus prolongé de six mois en moyenne, avec peu de signes extrarénaux (moins de 10 % des patients).

Dans quelques cas, on peut observer des anomalies évoquant une dysfonction tubulaire : acidose hyperchlorémique, trouble de la concentration des urines, syndrome de Fanconi [9].

Une éosinophilie sanguine est inconstante (40–80 % des cas) mais, quand elle est présente, elle renforce l'hypothèse de l'origine médicamenteuse de la néphropathie immuno-allergique. Une éosinophilurie significative, définie par la présence de plus de 5 % de polynucléaires éosinophiles parmi les globules blancs urinaires, est signalée dans environ 50 % des cas, mais ce signe n'est pas pathognomonique (spécificité de 80 % environ). La coloration de choix pour cette recherche est la coloration de Hansel (éosine/bleu de méthylène), plus sensible que celle de Wright.

Les signes cliniques et paracliniques étant néanmoins peu spécifiques, surtout lorsqu'ils ne sont pas tous présents, le recours à la biopsie rénale est souvent nécessaire pour le diagnostic de certitude de néphrite interstitielle aiguë. Chez les malades polymédiqués, l'imputabilité d'une molécule particulière est en revanche plus difficile à prouver.

#### 5. Histologie rénale

Le signe le plus caractéristique est la présence d'un infiltrat de cellules mononucléées dans l'interstitium, d'intensité variable, prédominant dans la région corticale (Fig. 1). Les anomalies tubulaires (nécrose tubulaire) sont présentes à des degrés variables. L'infiltrat est composé de lymphocytes majoritairement, mais aussi de monocytes-macrophages. La présence d'éosinophiles est encore une fois évocatrice de l'origine immuno-allergique, mais elle n'est pas constante. Dans certains cas, des cellules géantes et des granulomes épithélioïdes non caséux disposés dans l'interstitium ou en périvasculaire sont observés [12,13]. La majorité des cellules composant l'infiltrat sont des cellules T CD3+, la répartition des sous-populations CD4 et CD8 pourrait dépendre de l'agent causal. Ainsi le rapport CD4/CD8 serait positif pour

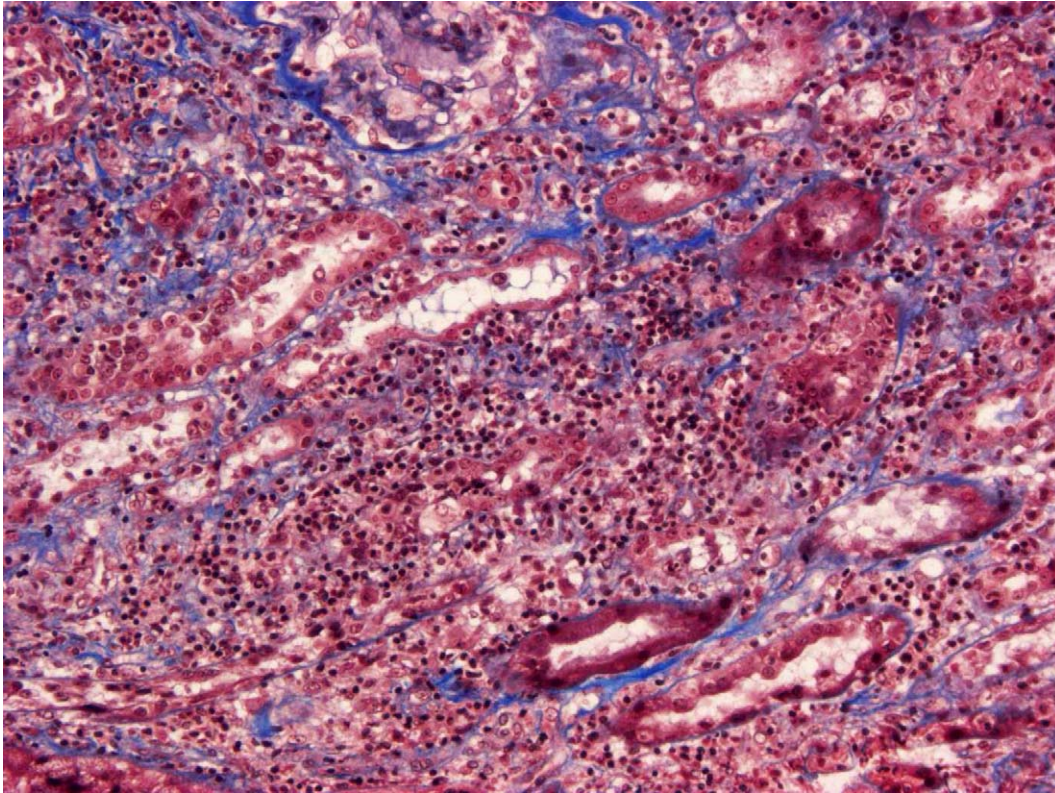


Fig. 1. Biopsie rénale. Infiltrat interstitiel intense et lésions de nécrose tubulaire (néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique attribuée à une prise récente d'oméprazole chez une femme de 65 ans).

les néphropathies immuno-allergiques secondaires aux bêta-lactamines [14] et négatif après oméprazole et AINS [14–19]. Cette répartition a été plus récemment remise en question, le rapport des sous-populations CD4/CD8 serait variable au cours du temps et en fonction du capital génétique des patients [10]. Enfin, un grand nombre des lymphocytes expriment des molécules d'adhésion comme LFA-1 et VLA-4 [20]. Il peut exister une infiltration de la partie distale des tubules par les lymphocytes prenant l'aspect d'une tubulite, comme cela est classique dans le rejet aigu de greffe. Les tubes peuvent présenter des altérations plus sévères allant jusqu'à la nécrose tubulaire.

Les glomérules sont le plus souvent normaux. Dans de rares cas, ils peuvent prendre un aspect ischémique. Seule la microscopie électronique peut révéler les fusions de podocytes signant la glomérulopathie à lésions glomérulaires minimes des AINS.

L'immunofluorescence est en général négative ou non spécifique. Des dépôts de fibrine dans l'interstitium ou de C3 le long des membranes basales tubulaires sont parfois décrits. Dans quelques rares cas, l'immunofluorescence peut être plus évocatrice en montrant une fixation linéaire de C3 et d'IgG le long des membranes basales tubulaires traduisant la présence d'auto-anticorps dirigés contre la membrane basale. Ces dépôts peuvent également être retrouvés dans l'interstitium, sous forme granulaire ou périlitubulaire, suggérant un mécanisme de dépôts d'immuns complexes circulants.

L'évolution se caractérise le plus souvent vers une disparition des lésions ad integrum mais les lésions initiales peuvent évoluer vers un certain degré de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, surtout s'il existait des granulomes initialement.

## 6. Apport d'autres examens complémentaires à visée diagnostique

### 6.1. Échographie rénale et Doppler

En échographie, les reins sont plutôt augmentés de volume, siège d'une hyperéchogénéicité. Cet examen permet plus d'éliminer d'autres causes d'insuffisance rénale aiguë comme un obstacle ou une thrombose vasculaire que de poser le diagnostic de néphrite immuno-allergique.

### 6.2. Scintigraphie au gallium 67

Pour certains, la positivité de cet examen néanmoins peu pratiqué en pratique courante, traduirait la présence d'une réaction inflammatoire, et pourrait être hautement évocatrice du diagnostic de NTIA et éventuellement remplacer l'histologie rénale [21,22]. Une série rapporte une sensibilité de 100 % [23] mais dans 2 autres études, elle n'atteint que 58 et 69 % [24,25]. De plus, la spécificité est faible puisque cet examen peut se révéler positif dans des cas de cancer rénal, de pyélonéphrite ou de glomérulopathies [10].

## 7. Tests d'imputabilité

Les tests utilisés au laboratoire manquent en général de sensibilité et de spécificité. Néanmoins, un certain nombre d'entre eux peuvent être proposés pour essayer de prouver l'imputabilité d'un produit.

### 7.1. Recherche d'anticorps circulants

Des anticorps circulants antipénicilline, antirifampicine ou antiglafénine ont été détectés dans certains cas de néphropathie immuno-allergique. Des anticorps dirigés contre la membrane basale tubulaire ont été décrits dans d'autres cas après utilisation de méthicilline, céfalotine et diphénylhydantoïne. Dans ces cas, un marquage tubulaire linéaire ou interstitiel peut être observé à l'examen en immunofluorescence.

### 7.2. Test de dégranulation des basophiles

Sa sensibilité varie de 58 et 75% et sa spécificité est moyenne en raison de la possibilité de réactions croisées [26].

### 7.3. Test de stimulation lymphocytaire

Dans la série de Shibasaki, ce test était positif dans 10 cas sur 12 chez des patients présentant une néphropathie immuno-allergique. Dans d'autres études, sa sensibilité est moins bonne variant de 60–75 % [22].

### 7.4. Tests cutanés

Ils sont peu utilisés en raison de l'absence de standardisation et du nombre limité de médicaments pour lesquels le test est disponible [27].

En pratique, c'est souvent sur un faisceau d'arguments que le clinicien incrimine un médicament. Il peut s'aider, dans sa démarche, de la recherche de critères chronologiques et sémiologiques permettant de déterminer un score d'imputabilité intrinsèque [28].

## 8. Évolution

La plupart des patients récupèrent complètement après l'arrêt du médicament responsable. L'insuffisance rénale se corrige en six semaines en moyenne. Le degré de récupération dépend néanmoins de la durée d'évolution de l'insuffisance rénale avant le diagnostic de néphropathie immuno-allergique [29].

Une insuffisance rénale chronique peut persister, à des degrés divers, surtout chez les patients âgés, chez les patients dont l'évolution a été prolongée avant le diagnostic et lorsque l'infiltrat était abondant, diffus et comportait des granulomes interstitiels [13]. La durée de l'insuffisance rénale avant le diagnostic semble être un des meilleurs facteurs prédictifs de

récupération ; plus ce délai est long (plus de 3 semaines) et moins les chances de récupération d'une fonction rénale normale sont importantes [29,30]. Dans une étude portant sur 58 cas de néphropathies interstitielles aiguës immuno-allergiques, l'insuffisance rénale a été réversible dans 69 % des cas. Toutefois, dans 36 % des cas, le patient conservait une insuffisance rénale chronique séquellaire plus ou moins sévère. Cette proportion s'élevait à 56 % pour les IRA secondaires aux AINS [31]. Dans cette même étude, le fait d'avoir pris le traitement incriminé pendant plus d'un mois avant le diagnostic était lié à un pourcentage élevé (88 %) d'insuffisance rénale chronique séquellaire. Dans 1/3 des cas, la présence de granulomes interstitiels était signalée à la biopsie rénale. Une analyse multivariée a cherché à définir des facteurs pronostiques de non récupération de la fonction rénale : l'atrophie tubulaire, l'utilisation chronique d'analgésiques et/ou d'AINS, la diurèse conservée, les médicaments autres que les antibiotiques, les granulomes interstitiels et l'intensité de l'infiltrat interstitiel sont les paramètres associés à l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique [31]. Dans d'autres études réalisées sur un plus petit nombre de patients, la corrélation entre l'aspect de l'infiltrat (intensité ou présence de granulomes) et le degré de récupération de la fonction rénale n'apparaît pas [18,30,32]. L'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle en tant que facteurs de mauvais pronostic ont été confirmées dans une autre série [6]. Il est possible que les différences de pronostic s'expliquent par des délais variables de réalisation des biopsies rénales.

## 9. Traitement

Une ré-équilibration hydro-électrolytique est le plus souvent indispensable en raison des anomalies tubulaires. L'épuration extrarénale est parfois nécessaire en raison de la sévérité de l'IRA associée à une oligo-anurie et des troubles métaboliques.

Le bénéfice d'un traitement par corticostéroïdes reste débattu. L'effet bénéfique des stéroïdes a été suggéré à partir d'observations anecdotiques et d'études non contrôlées et non randomisées. Les patients traités par stéroïdes amélioreraient leur fonction rénale de manière plus rapide avec une créatininémie plus basse après traitement que ceux qui ne bénéficient pas du traitement par stéroïdes [33], ce qui est en faveur d'un traitement plus agressif chez les patients pris en charge en dialyse en raison de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité dans ce groupe de malades.

Les protocoles de traitement varient selon les équipes. La plupart des auteurs recommandent une corticothérapie de courte durée selon le schéma suivant : predniso(lo)ne à 1 mg/kg/j per os. pendant une semaine suivi d'une décroissance rapide sur quelques semaines. Néanmoins, le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas, surtout en présence d'un syndrome infectieux sous-jacent, fréquent lorsque la réaction immuno-allergique survient après un traitement antibiotique. Un algorithme de prise en charge de ce type de patients est représenté sur la Fig. 2.

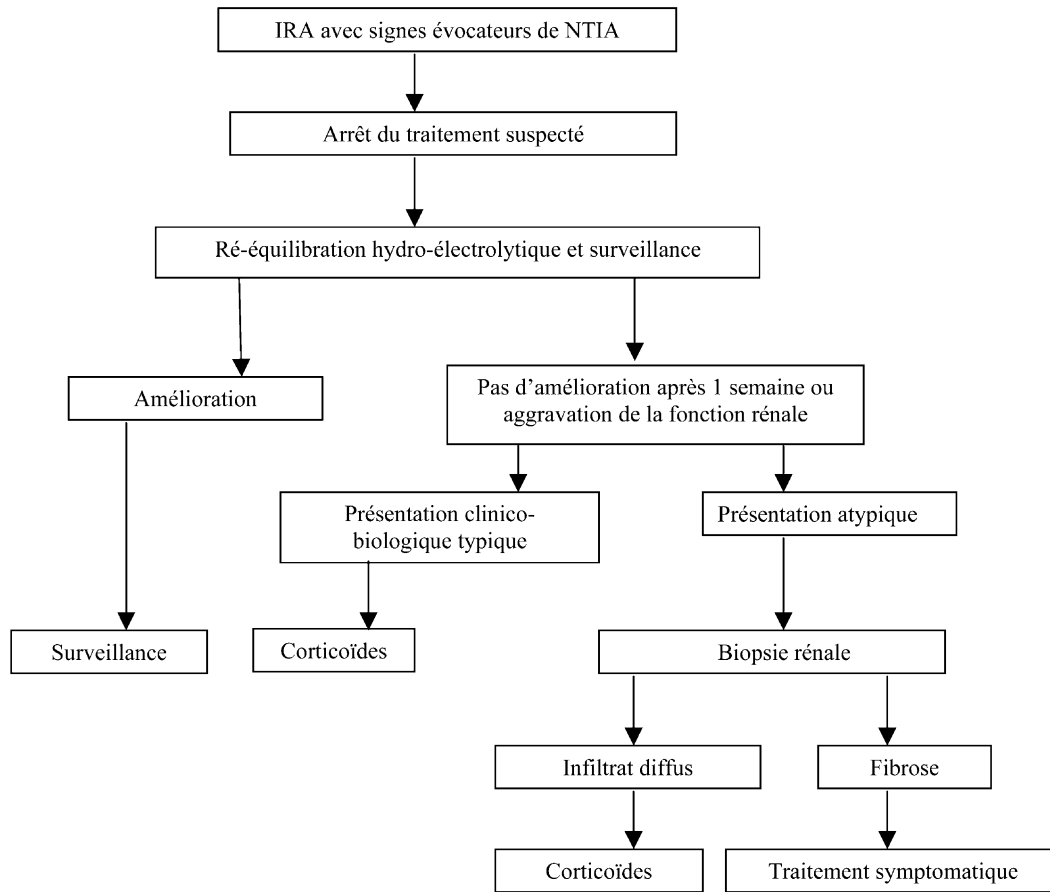


Fig. 2. Algorithme de prise en charge des patients présentant une néphropathie interstielle aiguë immuno-allergique.

## 10. Conclusion

La néphropathie immuno-allergique est une cause souvent sous-estimée d'insuffisance rénale aiguë. La guérison sans séquelle dépend d'un arrêt rapide du produit incriminé. Il faut savoir y penser devant des signes d'hypersensibilité non spécifiques accompagnant une dégradation de la fonction rénale. En leur absence, il faut l'évoquer de principe et confirmer le diagnostic par une biopsie rénale.

## Références

- [1] Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1989;3: 393–420.
- [2] Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study. *Clin Nephrol* 1986;25:275–81.
- [3] Richet G, Mayaud C. The course of acute renal failure in pyelonephritis and other types of interstitial nephritis. *Nephron* 1978;22:124–7.
- [4] Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Les insuffisances rénales aiguës associées à des médicaments ou à des produits de contraste iodés. Résultat d'une enquête coopérative multicentrique de la Société de néphrologie. *Néphrologie* 1986;7:41–6.
- [5] Auclin F, Bodard-Rickelman E, Vignal-Clermont C, Thomas D. Interstitial tubulo-nephritis and uveitis (Nitu syndrome). A propos of a case. *J Fr Ophtalmol* 1989;12:307–11.
- [6] Bhaumik SK, Kher V, Arora P, Rai PK, Singhal M, Gupta A, et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996;18:97–104.
- [7] Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3428–31.
- [8] Gabow PA, Lacher JW, Neff TA. Tubulo-interstitial and glomerular nephritis associated with rifampin. Report of a case. *Jama* 1976;235: 2517–8.
- [9] Border WA, Lehman DH, Egan JD, Sass HJ, Glode JE, Wilson CB. Antitubular basement-membrane antibodies in methicillin-associated interstitial nephritis. *N Engl J Med* 1974;291:381–4.
- [10] Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:804–17.
- [11] Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1988;66:97–115.
- [12] Kleinknecht D, Vanhille P, Morel-Maroger L, Kanfer A, Lemaitre V, Mery JP, et al. Acute interstitial nephritis due to drug hypersensitivity. An up-to-date review with a report of 19 cases. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1983;12:277–308.
- [13] Vanhille P, Kleinknecht D, Morel-Maroger L, Kanfer A, Lemaitre V, Mery JP, et al. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983;20:646–9.
- [14] Boucher A, Droz D, Adafer E, Noel LH. Characterization of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int* 1986;29:1043–9.
- [15] Watson AJ, Dalbow MH, Stachura I, Fragola JA, Rubin MF, Watson RM, et al. Immunologic studies in cimetidine-induced nephropathy and polymyositis. *N Engl J Med* 1983;308:142–5.
- [16] Stachura I, Jayakumar S, Bourke E. T and B lymphocyte subsets in fenoprofen nephropathy. *Am J Med* 1983;75:9–16.

- [17] Bender WL, Whelton A, Beschoner WE, Darwish MO, Hall-Craggs M, Solez K. Interstitial nephritis, proteinuria, and renal failure caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunologic characterization of the inflammatory infiltrate. *Am J Med* 1984;76:1006–12.
- [18] Cheng HF, Nolasco F, Cameron JS, Hildreth G, Neild GH, Hartley B, et al. HLA-DR display by renal tubular epithelium and phenotype of infiltrate in interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:205–15.
- [19] Lang P, Santelli G, Benarbia S, Moritz S, Charpentier B, Fries D. Étude immuno-pathologique d'une néphropathie interstitielle aiguë induite par la clométacine. *Presse Med* 1986;15:915–8.
- [20] Mampaso F, Sanchez-Madrid F, Molina A, Bricio T, Liano F, Alvarez V. Expression of adhesion receptor and counterreceptors from the leukocyte-endothelial adhesion pathways LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 on drug-induced tubulo-interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 1992;12:391–2.
- [21] Wood BC, Sharma JN, Germann DR, Wood WG, Crouch TT. Gallium citrate <sup>67</sup>Ga imaging in non-infectious interstitial nephritis. *Arch Intern Med* 1974;138:1665–6.
- [22] Shibasaki T, Ishimoto F, Sakai O, Joh K, Aizawa S. Clinical characterization of drug-induced allergic nephritis. *Am J Nephrol* 1991;11:174–80.
- [23] Linton AL, Richmond JM, Clark WF, Lindsay RM, Driedger AA, Lamki LM. Gallium 67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin Nephrol* 1985;24:84–7.
- [24] Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T. Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1993;15:69–72.
- [25] Graham GD, Lundy MM, Moreno AJ. Failure of Gallium 67 scintigraphy to identify reliably noninfectious interstitial nephritis: concise communication. *J Nucl Med* 1983;24:568–70.
- [26] Joh K, Aizawa S, Yamaguchi Y, Inomata I, Shibasaki T, Sakai O, et al. Drug-induced hypersensitivity nephritis: lymphocyte stimulation testing and renal biopsy in 10 cases. *Am J Nephrol* 1990;10:222–30.
- [27] Bender WL, Whelton A, Beschoner WE, Darwish MO, Hall-Craggs M, Solez K. Nonspecificity of the renal lesion of fenoprofen nephropathy. *Contrib Nephrol* 1984;42:253–9.
- [28] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111–8.
- [29] Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980;14:263–73.
- [30] Kida H, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y, Yokoyama H, Hattori N. Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1984;22:55–60.
- [31] Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:179–90.
- [32] Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94–9.
- [33] Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkrantz MJ, Bayer AS, Friedman GS, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756–65.