

Néphrite interstitielle aiguë et ANCA positifs. Quelles résolutions diagnostiques et thérapeutiques ?

FZ HARRAT(1), H TAZI MOUKHA (1), M BELFATMI (1), Z BENLACHHB
(1), I GOUZI (3), H EL FATMI (3), T HARMOUCH (3), BA CHOUHANI
(1)(2), N KABBALI (1) (2), T SQALLI HOUSSAINI (1) (2) .

(1) Service de Néphrologie; CHU HASSAN II FES- Maroc.

(2) Equipe de recherche REIN - Faculté de médecine et de pharmacie – Fès – Maroc.

(3) Laboratoire d'anatomie-Pathologique . CHU Hassan II de Fès- Maroc.

Résumé :

Introduction : La granulomatose avec polyangéite (GPA), est une vascularite systémique nécrosante des vaisseaux de petit calibre. La présence d'anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (ANCA) de type cytoplasmique et de spécificité anti-protéinase 3 est très fréquente (> 90 %). L'atteinte rénale est inconstante peut se manifester par une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).

La néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) est une cause fréquente de l'insuffisance rénale aiguë. Il y a eu plusieurs rapports concernant l'association d'une néphrite interstitielle aiguë avec une sérologie à ANCA positive; la plupart étaient associés à des médicaments.

Cas clinique : Nous décrivons le cas d'une patiente âgée de 53 ans avec un antécédent d'hypoacousie depuis l'enfance. Elle a été admise pour exploration d'une glomérulonéphrite rapidement progressive avec une recherche concomitante des ANCA anti-PR3 positive et dont la biopsie rénale a révélé une néphrite interstitielle aiguë sans lésion glomérulaire de vascularite. La patiente a été traitée par le protocole EULAR avec bonne évolution mais persistance de protéinurie et de sédiment urinaire actif. Trois ans plus tard, une 2^{ème} biopsie rénale objectivant un infiltrat inflammatoire interstitiel persistant sans lésion glomérulaire active.

Discussion et conclusion : la NTIA idiopathique est une entité rare et qui a été rarement rapportée en association avec la présence d'ANCA positifs. Ils semblent partager une base immunologique commune.

Mots-clés : ANCA positifs, Granulomatose avec polyangéite, Néphrite interstitielle aiguë.

Date of Submission: 10-02-2020

Date of Acceptance: 25-02-2020

I. Introduction

Les anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (ANCA) ont été décrits pour la première fois en 1982 chez des patients atteints de glomérulonéphrite nécrosante. En 1985, une collaboration hollandaise-danoise a démontré l'existence d'un motif fluorescent distingué au niveau cytoplasmique associé à la granulomatose à polyangéite appelée initialement Granulomatose de Wegener (GW). Son titre était en corrélation avec l'activité de la maladie (1) comme cela a été confirmé plus tard par d'autres groupes (2,3).

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la technique la plus utilisée pour détecter les ANCA (1). Il y a deux principaux motifs visualisés: si la coloration immunofluorescente est accentuée de façon centralisée grossièrement granuleuse et brillante, il s'agit de c-ANCA et si la coloration est périnucléaire, on parle de p-ANCA. L'antigène majeur de c-ANCA a été identifié comme étant la protéinase 3 (PR3) et l'antigène p-ANCA sous forme de myéloperoxydase (MPO). Actuellement, la méthode ELISA est plus spécifique pour bien distinguer l'antigène incriminé. En effet, le test ELISA anti-MPO a montré que certains MPO-ANCA présentent un motif c-ANCA plutôt que p-ANCA à l'IFI. La corrélation entre l'IFI et ELISA est généralement bonne mais il peut y avoir des différences significatives en titres et en occurrence. Le test ELISA est quand l'IFI est atypique ou obscurcis par la présence d'AAN simultané. Même si nous supposons que le test ANCA a 95% de spécificité et de sensibilité nosologiques basées sur L'expérience de Jennette avec 3500 tests, puis sa valeur prédictive positive (spécificité diagnostique) chez les patients présentant des signes cliniques et histologiques typiques du GW sera > 95%, et chez les patients porteurs de vascularite à petits vaisseaux est toujours supérieure à 90%, mais vu la faible prévalence des cancers associés aux ANCA, l'interprétation de la positivité de ces derniers doit être corrélés avant tout au contexte clinique et paraclinique (1).

La néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) est une cause fréquente de l'insuffisance rénale aiguë. Neilson a rapporté 15% des néphrites interstitielles aiguës sur les biopsies des patients présentant une insuffisance rénale aiguë dans sa série (4).

Il y a eu plusieurs rapports concernant l'association d'une néphrite interstitielle aiguë avec une sérologie à ANCA positive; la plupart étaient associés à des médicaments, par exemple cimétidine (5), céphotaxime (6), oméprazole (7) et l'indométacine (8). À ce jour, seulement peu de cas de NTIA auraient été associés à des ANCA positifs sans étiologie évidente. La pathogénie de cette association n'est pas clairement définie (9).

On rapporte un cas d'une patiente admise dans notre service en mars 2015 dans un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) associant une néphrite interstitielle aiguë isolée sans atteinte glomérulaire avec ANCA anti PR3 positifs et sans participation médicamenteuse.

II. Cas clinique :

Nous décrivons le cas de Mme S.B, âgée de 53 ans, avec un antécédent d'hypoacousie depuis l'enfance sans autres antécédents. Elle a été admise en Néphrologie pour bilan étiologique d'une glomérulonéphrite rapidement progressive découverte dans un contexte d'hématurie macroscopique de signes irritatifs urinaires, de syndrome œdémateux et de fièvre. Elle avait comme signes extra-rénaux des arthralgies inflammatoires des grosses articulations, une hypoacousie sans autres signes associés notamment pas de signes pulmonaires. L'examen clinique à son admission a trouvé une patiente altérée, pression artérielle à 140/90 mmHg sous inhibiteur calcique à dose maximale, fébrile à 38.6°C, eupnéique, pâleur cutanéomuqueuse importante, oligoanurique à 400 cc/jr. La bandelette urinaire est positive : Protéinurie : ++ Hématurie : +++ Leucocyturie :+++ . Le reste de l'examen somatique est sans particularité hormis des lésions cutanées de grattage. Le bilan biologique à son admission a objectivé une insuffisance rénale avancée à 1214 $\mu\text{mol/l}$ de créatininémie versus 554 $\mu\text{mol/l}$ une semaine auparavant et 52 $\mu\text{mol/l}$ six semaines avant son admission dans le service. Nous avons noté par ailleurs une hypoalbuminémie à 26 g/l, une hématurie microscopique (81000/ml) et une leucocyturie aseptique (17100/ml). La protéinurie est revenue positive à 0,98g/24h. Le bilan hématologique a objectivé une anémie normochrome microcytaire à 5,5g/dl avec une hyperleucocytose à 27 780/mm³ à prédominance polynucléaire neutrophile, une hyperéosinophilie importante et persistante à 1500/mm³; une thrombocytose à 625 000/mm³. Devant le tableau de GNRP, un bilan immunologique a été demandé objectivant un complément sérique non consommé et des anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles type anti-PR3 positifs, des anticorps anti-nucléaires négatifs et des anticorps anti-membrane basale glomérulaire négatifs. L'échographie a retrouvé des reins de taille normale à 10 cm bien différenciés sans dilatation des voies excrétrices et le scanner thoracique et des sinus de la face a objectivé une cavitation à paroi épaissie et une condensation alvéolaire au niveau du lobe pulmonaire inférieur droit d'allure infectieuse, un épanchement pleural de grande abondance, et l'absence d'anomalies faciales (Figure 1). Un avis pneumologique a été sollicité infirmant la présence d'une vascularite pulmonaire. La patiente a bénéficié également d'un examen ORL avec biopsie de la cloison nasale revenant normaux.

Une ponction biopsie rénale a été réalisée. L'étude à la microscopie optique a objectivé: cinq glomérules sans puits à cacheter avec un glomérule en voie de sclérose, les glomérules restants présentant un discret épaississement mésangial sans prolifération endo ou extra-capillaire et sans dépôts anormaux. L'interstitium est le siège d'un scléroedème inflammatoire important estimé à 80% de la surface corticale examinée avec un infiltrat polymorphe fait de lymphocytes, de PNN et de quelques histiocytes sans éosinophiles (Figure 2). Une nécrose tubulaire aiguë estimée à 70% a été notée.

Devant le tableau de GNRP avec ANCA anti PR3 positifs la patiente a été mise sous protocole EULAR des vascularites à ANCA avec ébauche d'amélioration de la fonction rénale après trois perfusions intraveineuses de Méthylprednisolone qui étaient retardés vu que la patiente était infectée. L'évolution était marquée par la reprise d'une diurèse normale après la corticothérapie injectable et baisse progressive de la créatinémie jusqu'à 150 $\mu\text{mol/l}$ après le 2^{ème} bolus de cyclophosphamide. Cependant, au cours des 6 mois de traitement d'induction, la protéinurie de 24h est devenue néphrotique (3,5 g/j) baissant par la suite sous antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2. L'hématurie et la leucocyturie aseptique ont persisté sur tous les ECBU de contrôle durant les 3 ans de suivi avec trois recherches de bacille alcool-acido-résistant urinaires effectuées revenant négatives, elle était sous traitement immunosuppresseur d'entretien à base d'azathioprine initialement switché en Mycophénolate Mofétil devant une toxicité hématologique avec un nadir de protéinurie à 1g/24h faite essentiellement d'albuminurie.

La recherche des ANCA refaite, 3 ans après la symptomatologie initiale, revenant positifs avec un ratio à 1.10 mais sans spécificité, ANCA anti-MPO et anti-PR3 sont négatifs, la patiente a été rebiopsiée après 3 ans de suivi. La deuxième biopsie rénale retrouve également une néphrite interstitielle avec à la description en microscopie optique : 16 glomérules dont 11 puits à cacheter, les 5 glomérules restants sont perméables sans prolifération endo ou extra-capillaire. Les glomérules scléreux sont entourés d'un infiltrat lymphocytaire et quelques-uns sont centrés de dépôts hyalins. Les tubules montrent une atrophie estimée à 40% avec fibro-œdème interstitiel estimé à 25% (Figure 3) ; présence d'hyalinose artérielle avec artériosclérose. Absence de dépôts à l'immunofluorescence.

La patiente a été traitée par corticothérapie orale 0.5 mg/kg/j pour sa néphrite interstitielle aiguë. L'évolution est marquée par la négativation de la protéinurie mais persistance de sédiment urinaire actif fait d'hématurie microscopique et de leucocyturie aseptique.

III. Discussion :

Les critères utilisés aujourd'hui pour définir la granulomatose avec polyangéite (GPA/GW) ont été proposés par l'American College of Rheumatology (ACR), en 1990 (11) et validés par la conférence de consensus de Chapel Hill en 1993 (10). Ces critères ont été développés avant que la recherche d'ANCA ne soit utilisée à large échelle en tant que test diagnostique, qui est désormais devenu incontournable dans cette maladie. De ce fait, les critères de l'ACR ne comportent que des critères cliniques, radiologiques et histologiques. La présence de 2 critères (encadré 1) permet de retenir le diagnostic de GPA avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 % (11).

Encadré 1 : Critères de l'ACR pour la granulomatose avec polyangéite (GPA)

1. Inflammation nasale ou orale (epistaxis, ulcérations)
2. Anomalies à l'imagerie pulmonaire (nodules excavés ou non, infiltrats fixes)
3. Anomalies du sédiment urinaire avec hématurie ou présence de cylindres hématiques
4. Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères/artérioles)

Dans les années 1990, la découverte des différents types d'ANCA a permis de lier des GPA à la présence de c-ANCA (positivité granuleuse cytoplasmique en immunofluorescence), ayant une spécificité anti-protéinase 3 (PR3). Ce qui permet de distinguer cette granulomatose de la micro-polyangéite (MPA), l'autre vascularite nécrosante, non granulomateuse, touchant les vaisseaux de petit calibre. Effectivement, la MPA se caractérise par la présence préférentielle d'ANCA de type périnucléaire (p-ANCA) et de spécificité antigénique antimyélopéroxydase (MPO). Ces deux maladies se distinguent essentiellement par la fréquence de manifestations ORL, d'une réaction inflammatoire granulomateuse et par la fréquence accrue des rechutes au cours de la GPA, imposant peut-être un traitement de fond différent de celui utilisé dans la MPA. Au sein des vascularites de type GPA, on individualise souvent les formes limitées/localisées en opposition avec les formes diffuses/systémiques (12). Malgré l'absence de consensus quant à la définition précise de ces deux variétés de la maladie, le tableau clinique peut être assez frustrant, associant simplement une micro-hématurie et une protéinurie glomérulaire de faible débit, comme il peut se manifester par une glomérulonéphrite rapidement progressive qui peut aboutir à l'insuffisance rénale chronique terminale en quelques semaines l'histologie rénale révèle dans la majorité des cas une atteinte glomérulaire caractérisée par une nécrose focale des capillaires du floculus, provoquant une réaction proliférative des cellules épithéliales qui forment des croissants cellulaires extracapillaires envahissant la chambre urinaire glomérulaire. C'est l'examen en immunofluorescence qui permet d'écarter les autres causes de GNRP : dans les vascularites à ANCA (GPA et MPA), la glomérulonéphrite extracapillaire est dite pauci-immune car on ne trouve ni dépôts d'immunoglobulines ni de complément dans les glomérules. Les drogues et les infections sont constitués les agents étiologiques les plus fréquents (12).

La NTIA idiopathique est une entité rare et qui a été rarement rapporté en association avec la présence d'un ANCA positif ; ils semblent partager une base immunologique commune(13). Chez notre patient, la révélation d'une néphrite interstitielle aiguë sans lésion glomérulaire était surprenante et la gravité du tableau clinique et biologique initiale nous a incité à continuer le protocole de vascularite avec une réponse spectaculaire et stabilisation de la créatinine à une clairance modérée sans inactivation du sédiment urinaire ni négativation de la protéinurie , la 2^{ème} PBR à trois ans d'intervalle a objectivé également des lésions de néphrite interstitielle aiguë avec glomérulosclérose avancée de certains glomérules et sans dépôt à l'immunofluorescence , la recherche d'ANCA concomitante à cette PBR est revenue positive avec un ratio à 1.1 sans spécificité ce qui rend le diagnostic de vascularite peu probable.

En effet, les ANCA dans notre cas sont la cause la plus probable de la néphrite interstitielle comme mécanismes physiopathologiques probables : les infections respiratoires supérieures entraînant une production de cytokines telles que l'interleukine-1 qui pourrait conduire à l'expression de MPO et de protéinase 3 sur la surface des leucocytes qui peuvent induire des lésions des cellules endothéliales tubulaires et une néphrite

tubulo-interstitielle aiguë (Théorie de la séquence des cytokines ANCA) (14). Chez notre patiente, le scanner thoracique a objectivé une infection respiratoire mais basse.

IV. Conclusion :

Nous avons rapporté un cas de NTIA associée à des ANCA anti-PR3 chez une patiente admise dans un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive, sans autre atteinte systémique de vascularite et en absence d'exposition aux médicaments. La patiente a bien répondu au protocole EULAR des vascularites à ANCA avec persistance d'une insuffisance rénale modérée, des anomalies du sédiment urinaire et d'une protéinurie positive. La deuxième PBR a objectivé la persistance des lésions tubulo-interstitielles sans lésions glomérulaires de vascularite, absence de dépôts à l'immunofluorescence et sans étiologie décelée de cette néphrite interstitielle.

Bibliographie

- [1]. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney International* 1994; 46:1-15.
- [2]. Gross WL Gross WL, Ludemann J, Kiefer G, Lehmann H. Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1986;i: 806.
- [3]. Nolle B, Specks U, Ludemann J, Rohrbach MS, De Remeé RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in WegenerGranulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111.
- [4]. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989;35:1257-70
- [5]. Kitahara T, Hiromura K, Sugawara M, Hirato J, Sato S, Ueki K, et al. A case of cimetidine-induced acute tubulointerstitial nephritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1-4.
- [6]. Feriozzi S, Muda AO, Gomes V, Montanaro M, Faraggiana T, Ancarani E. Cephotaxime-associated allergic interstitial nephritis and MPO-ANCA positive vasculitis. *Ren Fail* 2000;22: 245-51.
- [7]. Singer S, Parry RG, Deodhar HA, Barnes JN. Acute interstitial nephritis, omeprazole and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Nephrol* 1994;42:280.
- [8]. Sakai N, Wada T, Shimizu M, Segawa C, Furuichi K, Kobayashi K, et al. Tubulointerstitial nephritis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody following indomethacin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2774.
- [9]. Nakamura N, Yaegaki M, Sugawara T, Shirato K, Kumasaka R et al. Acute Tubulointerstitial Nephritis with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody. *Hong Kong J Nephrol*. 2006 ;8 : 33-35.
- [10]. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- [11]. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7
- [12]. Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Med*. 2012; 41: 1014-1023
- [13]. Hassani K, Hamzi M, Hassani M, Benyahia M. Acute Tubulo-interstitial Nephritis with Positive Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies.. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation*. 2013 Sep;6(3):177-9.
- [14]. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jun;87(11):4115-9.

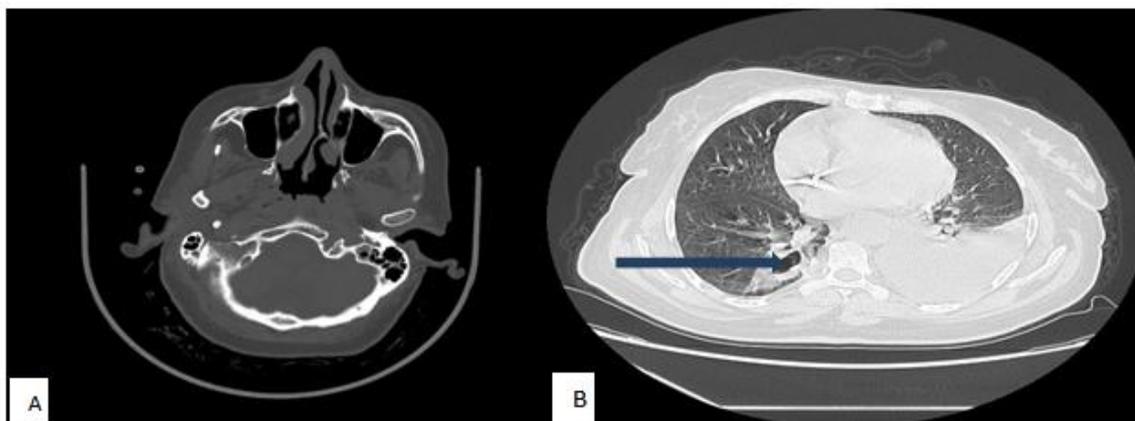


Figure 1 : Tomodensitométrie de la face (A) et du thorax (B) : cavitation à paroi épaisse et condensation alvéolaire du lobe inférieur droit d'allure infectieuse, épanchement pleural de grande abondance, absence d'anomalies faciales.

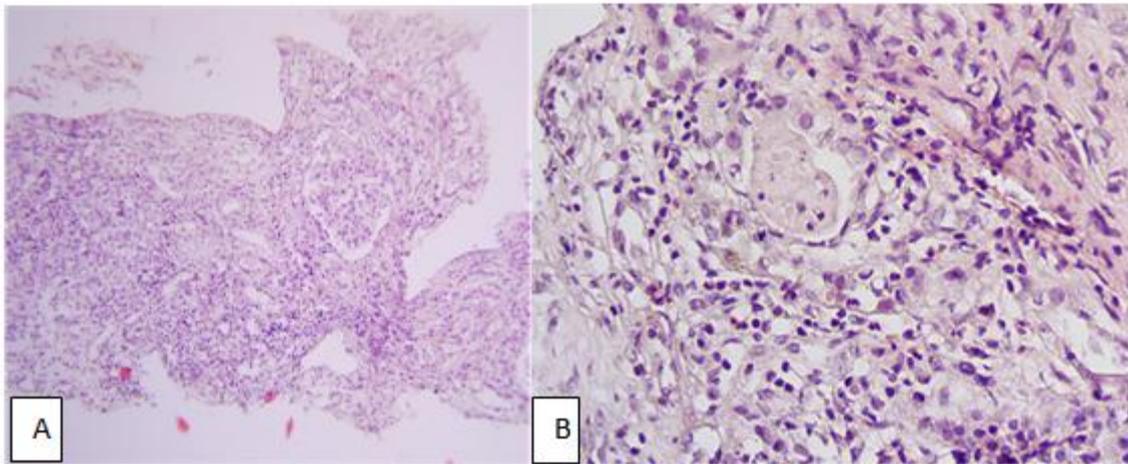


Figure 2: Infiltrats inflammatoire interstitiel à 80% à base de lymphocytes, PNN et quelques histiocytes (A : coloration HES ; x 10) (B : coloration HES ; x40).

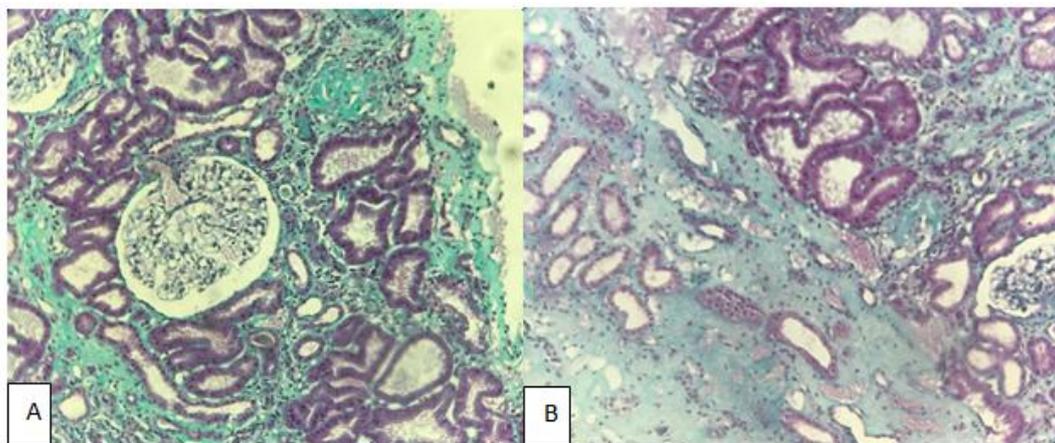


Figure 3 :(A) Deux glomérules perméables ; (B) Atrophie tubulaire avec fibro-oedème interstitiel ; (Trichrome de Masson, x40).

FZ HARRAT, etal. "Néphrite interstitielle aiguë et ANCA positifs. Quelles résolutions diagnostiques et thérapeutiques ?." *IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS)*, 9(01), 2020, pp. 37-41.