Néphrite tubulo-interstitielle et maladie de Crohn, néphrotoxicité ou atteinte extra-digestive de la maladie de Crohn ? À propos d'un cas
Tubulointerstitiel nephritis and Crohn's disease, nephrotoxicity or extraintestinal manifestation of Crohn's disease? About a case

Mathilde Treffel^{a,*}, Jacqueline Champigneulle^a, Fleuria Meibody^b, Emmanuelle Laurain^b, Luc Frimat^b, Hélène Busby-Venner^a

^a Laboratoire d'anatomie pathologique, CHR-U de Nancy, 5 rue de Morvan, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

^b Service de néphrologie, transplantation et hémodialyse, CHR-U de Nancy, 5 rue de Morvan, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

* Auteur correspondant :
mathilde54@hotmail.com

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, se caractérisent par une inflammation de certains segments du tube digestif. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires, de durée, d'intensité et de fréquence variables selon les patients, alternant avec des phases de rémission. Les manifestations extra-digestives peuvent toucher pratiquement tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont des atteintes articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques et des voies biliaires. Elles sont présentes chez 6 à 46 % des patients. Certains facteurs génétiques, infectieux et immunologiques pourraient intervenir dans leur mécanisme physiopathologique [1].

Les atteintes rénales et de l'appareil urinaire représentent, selon les auteurs, 4 à 23 % des cas. Les atteintes les plus fréquentes sont les lithiases rénales, les glomérulonéphrites, les néphrites tubulo-interstitielles et l'amylose secondaire de type AA [2].

L'atteinte rénale interstitielle décrite dans les MICI est le plus souvent liée à la néphrotoxicité des traitements de cette pathologie chronique [3], mais de très rares cas de néphrites tubulo-interstitielles chez des patients naïfs de tout traitement ont été rapportés [4-6], présentées comme d'authentiques manifestations extra-digestives de MICI. Nous rapportons le cas d'un patient atteint d'une MICI présentant une atteinte rénale comme manifestation extra-digestive de la maladie.

Cas clinique

Un homme âgé de 28 ans est hospitalisé en novembre 2015 en néphrologie, devant la découverte, lors d'un bilan systématique, d'une insuffisance rénale aiguë avec une créatinémie à 431 $\mu\text{Mol/L}$ (contre 105 $\mu\text{Mol/L}$ en juin 2015, six mois auparavant et 132 $\mu\text{Mol/L}$ en octobre 2015, un mois avant).

Le patient présente une maladie de Crohn, révélée en 2009, associée à un tableau d'hépatite auto-immune et de cholangite sclérosante primitive.

Il a été traité pendant 14 mois par azathioprine. Devant la ré-évolution de son atteinte hépatique (cytolyse hépatique avec ALAT à deux fois la normale, et cholestase anictérique, avec des gamma GT à dix fois la normale), il a été mis sous anti-TNF alpha (infliximab). Ce traitement reçu pendant 2 mois fut interrompu devant l'apparition d'une poussée digestive aiguë sévère. Le patient avait présenté une altération de l'état général rapide, sans majoration de son transit, avec au bilan biologique un syndrome inflammatoire avec des hémocultures et des coprocultures négatives. L'entéro-IRM retrouvait une pancolite prédominant à droite et un intestin grêle sans particularité. La coloscopie confirme la pancolite, qui épargne le rectum. Les biopsies réalisées concluaient à une poussée de sa maladie de Crohn, nécessitant une colectomie sub-totale devant l'échec de l'infliximab. Dans les suites, le patient a été traité par un autre anti-TNF alpha (adalimumab) à partir de novembre 2014.

En novembre 2015, lors d'un bilan systématique, une insuffisance rénale aiguë est mise en évidence, associée à une anémie à 9,7 g/dL. Un syndrome néphrotique est découvert devant une protéinurie à 4 g/24 h avec une hypoalbuminémie à 30 g/L. L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une protéinurie de Bence-Jones de type Lambda, sans hématurie, en faveur d'une origine tubulaire. Le bilan biologique montre des troubles hydro-électrolytiques avec une hypokaliémie à 3 mmol/L et une acidose métabolique. Sur le plan digestif, le patient présente une discrète augmentation du nombre de poches d'élimination par la stomie digestive, sans autre symptôme digestif et sans argument pour une poussée de sa maladie chronique. Les sérologies VIH, VHB et VHC sont négatives, le statut sérologique montre une infection ancienne à Epstein-Barr Virus (EBV). Le bilan immunologique à la recherche d'une maladie à IgG4, d'un syndrome de Gougerôt-Sjogren et d'une maladie de Churg and Strauss est négatif (scanner TAP-sinus, consultation ORL, biopsie des glandes salivaires accessoires). Le bilan biologique met en évidence la

présence d'anticorps p ANCA, et de facteur antinucléaire positif à 1/128, en l'absence de c ANCA, d'anti-PR3, d'anti-MPO, d'anti-membrane basale et d'anti-DNA natifs, avec un dosage du complément normal. L'échographie rénale est normale.

Une biopsie rénale est réalisée (*Fig. 1*) et met en évidence une nette inflammation interstitielle en nappe, renfermant quelques follicules lymphoïdes, des lymphocytes, des histiocytes, de nombreux plasmocytes et quelques polynucléaires neutrophiles. Plusieurs tubes sont agressés par les polynucléaires, qui s'accumulent dans leur lumière et quelques-uns sont le siège d'une nécrose tubulaire aiguë. Aucun granulome épithélioïde gigantomulticellulaire n'est observé. La coloration Rouge Congo ne révèle pas de dépôt amyloïde. Il n'est pas mis en évidence de signes d'infection à EBV en hybridation in situ, par la technique des EBER. L'étude en immunofluorescence n'a pas pu être réalisée par insuffisance de matériel. L'examen bactériologique des urines ne retrouve pas d'agents infectieux. Devant la présence d'anticorps anti-adalimumab, le diagnostic alors envisagé est celui de néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique d'origine médicamenteuse, imposant l'arrêt de ce traitement. Le patient est alors traité par corticothérapie seule : prednisone 20 mg le matin. L'évolution rénale est favorable avec une créatinémie qui se stabilise à 105 µM/L.

Début 2016, devant une créatinémie normale et l'absence de symptomatologie digestive, une décroissance de la corticothérapie est décidée, avant une remise en continuité digestive. La corticothérapie a été arrêtée en mai 2016, le patient n'était plus sous aucun traitement à ce moment.

En juin 2016, le patient est ré-hospitalisé pour récurrence de son insuffisance rénale aiguë avec une créatinémie à 466 µMol/L. Sur le plan digestif, il présente une cholestase hépatique ictérique, sans cytolysé hépatique, sans majoration du transit à la colostomie.

Une nouvelle biopsie rénale est réalisée, mettant en évidence des lésions identiques à celles observées sur la précédente, correspondant à une intense néphrite tubulo-interstitielle aiguë avec nécrose tubulaire aiguë (*Fig. 2*). L'étude en immunofluorescence réalisée lors de cette biopsie ne montre pas de dépôts d'immunoglobulines, de complément, ni de chaînes légères. La recherche en hybridation in situ de cellules infectées par l'EBV par la technique des EBER reste négative. Aucune cause infectieuse n'est retrouvée dans le bilan effectué. Devant ce tableau, compte tenu de la chronologie et la cinétique d'arrêt des traitements, le diagnostic d'une atteinte rénale tubulo-interstitielle par la maladie de Crohn est envisagé.

Discussion

L'apparition d'une insuffisance rénale chez un patient traité pour une MICI fait évoquer en premier lieu une néphrotoxicité médicamenteuse.

La néphrotoxicité des traitements des MICI est connue et bien décrite, notamment avec le 5-ASA, la cyclosporine A et les anti-TNF-alpha. Mais le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé.

Le groupe NEPHROPATH aux États-Unis a réalisé une étude portant sur 33 173 biopsies de rein natif prélevées entre mars 2001 et juin 2012, dont 83 chez des patients atteints de MICI [7]. Chez ces 83 patients atteints de MICI, les principales indications des biopsies étaient :

- une insuffisance rénale aiguë ;
- une insuffisance rénale chronique ;
- une protéinurie.

La néphropathie à IgA était le diagnostic le plus fréquent, présente chez 20 patients, suivie par la néphrite interstitielle qui concernait 16 patients sur 83, et la néphro-angiosclérose qui concernait 10 patients sur 83 cas. L'amylose AA était diagnostiquée chez un patient, la nécrose tubulaire aiguë chez 7 patients, et les autres atteintes rénales étaient diverses, allant de la glomérulonéphrite proliférative à des lésions glomérulaires minimales.

Concernant les traitements, 28 patients ont un antécédent de traitement par 5-ASA et 8 patients par anti-TNF-alpha (infliximab). Parmi les patients atteints de néphrite interstitielle, 7 présentaient une néphrite aiguë, 5 une néphrite granulomateuse, et 4 une néphrite interstitielle chronique. Les auteurs précisent que les patients qui présentaient une néphrite interstitielle granulomateuse avaient été traités par 5-ASA.

Le premier cas de néphropathie à IgA associée à une MICI a été décrit en 1984 par Hubert et al. [8]. Les données de la littérature suggèrent que l'atteinte se manifeste par une protéinurie non néphrotique et une hématurie. L'atteinte rénale survient le plus souvent au décours d'une poussée digestive et est, la plupart du temps, régressive après traitement. Les mécanismes physiopathologiques expliquant l'association MICI et néphropathie à IgA ne sont pas complètement connus. Il semble néanmoins qu'il y ait une association entre l'inflammation de la muqueuse et la dysrégulation de la synthèse d'IgA liée à une atteinte des lymphocytes T helper.

En ce qui concerne les lésions de néphrites tubulo-interstitielles, la revue de Corica et al., en 2016, reprend les différentes néphrotoxicités des traitements [3]. Le traitement par 5-ASA, première approche thérapeutique dans les MICI, entraîne une atteinte rénale chez 1 % des patients traités, dont la principale lésion est la néphrite tubulo-interstitielle, mais le mécanisme exact n'est pas connu. De plus, il n'a pas été mis en évidence de lien entre la dose, la durée du traitement et le développement d'une atteinte rénale. Les anti-TNF-alpha, également très utilisés dans la prise en charge des MICI, connus pour avoir de bons résultats dans le contrôle de la maladie sur le plan digestif, peuvent également entraîner des néphrites tubulo-interstitielles, dont le mécanisme n'est pas clair.

Plusieurs cas de néphrite interstitielle ont été rapportés dans la littérature chez des patients porteurs de MICI, naïfs de tout traitement. En 2002, Izzedine et al. étaient les premiers à décrire l'apparition d'une néphrite interstitielle chronique chez un patient atteint d'une maladie de Crohn, diagnostiquée simultanément à sa maladie digestive [4]. Tokuyama et al. ont décrit en 2003 un cas de néphrite tubulo-interstitielle aiguë chez un patient atteint de MICI, non liée à une cause toxique [9]. En 2008, Waters et al. rapportent le cas d'une néphrite tubulo-interstitielle chez un enfant âgé de 12 ans, dont le diagnostic de MICI vient d'être posé, non encore traitée [5].

Par ailleurs, la production d'une protéinurie d'origine tubulaire est plutôt rattachée à l'activité de la maladie qu'à une cause toxique [10,11].

Ces exemples argumentent la théorie de l'atteinte rénale comme une authentique manifestation extra-digestive des MICI, et non pas secondaire à des traitements néphrotoxiques.

En ce qui concerne notre cas, il a été difficile de trancher entre une cause toxique et une atteinte extra-digestive de la MICI. Alors, comment différencier la néphrite tubulo-interstitielle d'origine médicamenteuse de la manifestation extra-digestive de la MICI ? La présence d'un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire avec mise en évidence de granulome épithélioïde gigantomaculaire non nécrosant au sein du tissu rénal semble être en faveur d'une néphrite tubulo-interstitielle secondaire à la maladie de Crohn plutôt qu'à une origine médicamenteuse [12]. La présence de polynucléaires éosinophiles au sein de l'infiltrat inflammatoire orienterait davantage vers une cause immuno-allergique médicamenteuse.

Dans notre observation, nous avons envisagé les deux hypothèses diagnostiques : une toxicité médicamenteuse lors de la première biopsie, lorsque le patient était sous adalimumab, et une manifestation rénale de la maladie de Crohn lors de la deuxième biopsie, alors que le patient était en abstention thérapeutique. L'aspect morphologique était identique dans les deux biopsies, avec une atteinte inflammatoire très sévère. L'absence de granulome n'est pas un élément morphologique suffisant pour éliminer une atteinte rénale par la maladie de Crohn ; ces granulomes ne sont pas retrouvés de manière systématique sur la biopsie digestive effectuée lors du bilan diagnostique de la

maladie. Mais peut-on savoir a posteriori si le premier épisode d'insuffisance rénale aiguë était une manifestation rénale de la maladie de Crohn ou une réelle toxicité de l'adalimumab ? C'est bien l'arrêt du traitement qui nous a permis de conclure à une manifestation rénale de la maladie de Crohn lors de la seconde biopsie.

La néphrite tubulo-interstitielle comme manifestation extra-digestive de la maladie de Crohn est certes très rare, mais mérite d'être évoquée devant l'apparition d'une pathologie rénale chez le patient atteint d'une MICI après avoir éliminé une cause médicamenteuse. La question d'une surveillance de la fonction rénale chez le patient non traité doit également être soulevée afin de détecter rapidement cette manifestation extra-digestive.

Conclusion

Les atteintes rénales en tant qu'authentiques manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales sont très rares, mais sont à évoquer, après avoir éliminé une cause toxique, plus fréquente. La description de cas chez des patients naïfs de tout traitement argumente l'existence de ces atteintes. Une réelle difficulté diagnostique existe chez des patients traités par traitements néphrotoxiques et distinguer les deux étiologies n'est pas simple.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4819-31.
- [2] Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:504-14.
- [3] Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory Bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10:226-35.
- [4] Izzedine H, Simon J, Piette AM, Lucsko M, Baumelou A, Charitanski D, et al. Primary chronic interstitial nephritis in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1436-40.
- [5] Waters AM, Zachos M, Herzenberg AM, Harvey E, Rosenblum ND. Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4:693-7.
- [6] Shahrani Muhammad HS, Peters C, Casserly LF, Dorman AM, Watts M. Relapsing tubulointerstitial nephritis in an adolescent with inflammatory bowel disease without aminosalicilate exposure. *Clin Nephrol*. 2010;73:250-2.
- [7] Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:265-70.
- [8] Hubert D, Beaufils M, Meyrier A. [Immunoglobulin A glomerular nephropathy associated with inflammatory colitis. Apropos of 2 cases]. *Presse Medicale Paris Fr* 1984;13:1083-5.
- [9] Tokuyama H, Wakino S, Konishi K, Hashiguchi A, Hayashi K, Itoh H. Acute interstitial nephritis associated with ulcerative colitis. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14:483-6.
- [10] Poulou AC, Goumas KE, Dandakis DC, Tyrmpas I, Panagiotaki M, Georgouli A, et al. Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World J Gastroenterol*. 2006;12:739-46.
- [11] Fraser JS, Muller AF, Smith DJ, Newman DJ, Lamb EJ. Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to the introduction of drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1131-7.

[12] Colvin RB, Traum AZ, Taheri D, Jafari M, Dolatkah S. Granulomatous interstitial nephritis as a manifestation of Crohn disease. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:125-7.

Figure 1. Première biopsie de novembre 2015. Coloration par trichrome de Masson (grossissement original x 20). Glomérulosclérose concernant 8 glomérules sur les 17 comptabilisés. Néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Intense inflammation interstitielle renfermant quelques follicules lymphoïdes, un infiltrat lymphocytaire en nappes avec des histiocytes, des nombreux plasmocytes et quelques polynucléaires.

Figure 2. Deuxième biopsie de mai 2016. Coloration par trichrome de Masson (grossissement original x 20). Glomérulosclérose concernant 2 glomérules sur les 14 comptabilisés. Intense infiltrat inflammatoire polymorphe composé de lymphocytes, d'histiocytes et d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles. Ces polynucléaires neutrophiles viennent agresser les tubules réalisant des lésions de nécrose tubulaire aiguë avec amas et débris nucléaires au centre de la lumière.

Figure 1 : Première biopsie de Novembre 2015. Coloration par trichrome de Masson (grossissement original x20). Glomérulosclérose concernant 8 glomérules sur les 17 comptabilisés. Néphrite tubulo-interstitielle aigue. Intense inflammation interstitielle renfermant quelques follicules lymphoïdes, un infiltrat lymphocytaire en nappes avec des histiocytes, des nombreux plasmocytes et quelques polynucléaires.

Figure 2 : Deuxième biopsie de Mai 2016. Coloration par trichrome de Masson (grossissement original x20). Glomérulosclérose concernant 2 glomérules sur les 14 comptabilisés. Intense infiltrat inflammatoire polymorphe composé de lymphocytes, d'histiocytes et d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles. Ces polynucléaires neutrophiles viennent agresser les tubres réalisant des lésions de nécrose tubulaire aigue avec amas et débris nucléaires au centre de la lumière.