



HAL
open science

Néphrite interstitielle granulomateuse : le point de vue du pathologiste

Viviane Gnemmi, Jean-Baptiste Gibier, Sarah Humez, Marie-Christine Copin,
François Glowacki

► **To cite this version:**

Viviane Gnemmi, Jean-Baptiste Gibier, Sarah Humez, Marie-Christine Copin, François Glowacki.
Néphrite interstitielle granulomateuse : le point de vue du pathologiste. *Annales de Pathologie*, 2021,
41 (2), pp.166-175. 10.1016/j.annpat.2020.11.001 . hal-04531475

HAL Id: hal-04531475

<https://hal.science/hal-04531475v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

NEPHRITE INTERSTITIELLE GRANULOMATEUSE : LE POINT DE VUE DU PATHOLOGISTE

Renal granulomatous nephritis: histopathological point of view.

Viviane Gnemmi¹, Jean-Baptiste Gibier¹, Sarah Humez², Marie-Christine Copin², François Glowacki³.

¹ Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Pathology department, UMR9020 – UMR-S 1277 - Canther – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, , F-59000 Lille, France.

²Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Pathology department, Institut Pasteur de Lille, UMR9020 – UMR-S 1277 - Canther – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

³ Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Nephrology department, UMR9020 – UMR-S 1277 - Canther – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, , F-59000 Lille, France.

Correspondance :

Viviane GNEMMI, MD PhD

Université de Lille, Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques,

CHU Lille

CNRS, Inserm, UMR9020 – UMR-S 1277 - Canther – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies,

Avenue Oscar Lambret – F-59000 Lille, France

Numéro de téléphone: +33 3 20 44 49 85

Numéro de fax: +33 3 20 44 47 27

viviane.gnemmi@univ-lille.fr

Nombre de mots du résumé : 250 /250 mots.

Nombre de pages : 11 /20 pages.

Nombre de références : 47/ 90 références.

Nombre de figures : 6/8 figures.

RESUME (250 mots)

La néphrite interstitielle granulomateuse (NIG) est une forme rare de néphrite interstitielle de révélation aiguë ou chronique caractérisée par des granulomes interstitiels épithélioïdes giganto-cellulaires ou des réactions à corps étrangers. Les symptômes sont peu spécifiques et associent des degrés variés d'insuffisance rénale à des anomalies du sédiment urinaire. Des signes extra-rénaux peuvent orienter vers une maladie systémique. L'examen anatomo-pathologique est requis pour confirmer le diagnostic de certitude de NIG et orienter le diagnostic étiologique. Les principales causes de NIG sont la sarcoïdose, les réactions médicamenteuses, les infections à mycobactéries et les néphropathies cristallines. La sarcoïdose est caractérisée par des granulomes interstitiels épithélioïdes giganto-cellulaires non nécrotiques aux contours bien définis. Les réactions médicamenteuses comportent des granulomes aux contours moins bien formés. Bien que classiques, les polynucléaires éosinophiles y sont inconstants. La présence d'une nécrose caséuse au sein de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires oriente vers des étiologies infectieuses (tuberculose, infection fongique). L'étude des lames en lumière polarisée est utile pour repérer des cristaux au sein de granulomes à corps étranger. La pyélonéphrite xanthogranulomateuse et la malakoplakie sont des causes plus rares caractérisées par des nappes d'histiocytes parfois associés à des cellules géantes. Les diagnostics différentiels des NIG sont représentés par les réactions granulomateuses centrées sur les glomérules et les vaisseaux (vascularites, emboles de cristaux de cholestérol). Moins de 10% des NIG sont idiopathiques. Le pronostic et le traitement varient selon la cause. Les facteurs de mauvais pronostic sont représentés par les lésions chroniques irréversibles tubulo-interstitielles (atrophie tubulaire et fibrose interstitielle).

MOTS CLES

Granulome, néphrite interstitielle, sarcoïdose, tuberculose, réactions médicamenteuses, vascularites.

ABSTRACT

Granulomatous interstitial nephritis (NIG) is a rare form of interstitial nephritis that can be related to acute or chronic clinical presentation. NIG is characterized by granulomas located to the renal interstitium and composed of either epithelioid histiocytes with giant cells and/or of foreign body reaction. The symptoms are unspecific and associate varying degrees of renal failure with abnormal urinalysis. Extra-renal signs may point to systemic disease. Pathological examination from kidney percutaneous biopsy or surgical resection is required to assert NIG diagnosis and to guide the etiological research. The main causes of NIG are sarcoidosis, drug reactions, mycobacterial infections and crystalline nephropathies. Sarcoidosis is characterized by non-necrotic and well-formed giant-cell epithelioid interstitial granulomas. Drug reactions have less well-defined granulomas with inconstant eosinophils. The presence of caseous necrosis within giant cell and epithelioid granulomas leads to infectious NIG diagnosis (tuberculosis, fungal infection). Identification of crystals within foreign body reaction can be improved by polarized light study. Xanthogranulomatous pyelonephritis and malakoplakia are rarer causes of NIG characterized by patches of histiocytes associated with inconstant giant cells. Differential diagnoses of NIG are represented by granulomatous reactions centered on glomeruli and vessels (vasculitis, emboli of cholesterol crystals). Less than 10% of NIG are idiopathic. The prognosis and the treatment vary according to the cause. The factors of poor renal prognosis are chronic irreversible tubulointerstitial injury (tubular atrophy and interstitial fibrosis).

KEY WORDS

Granuloma, Interstitial nephritis, Sarcoidosis, drug-induced nephritis, tuberculosis, vasculitis.

1. Néphrite interstitielle

1.1. Définition

Le terme de néphrite interstitielle définit l'infiltration de l'interstitium par des cellules inflammatoires souvent associée à de l'œdème et/ou de la fibrose [1]. Les glomérules et les vaisseaux sont indemnes ou peu atteints. En revanche, les lésions des tubules sont quasi constantes. Le terme de néphrite interstitielle (NI) et celui de néphrite tubulo-interstitielle (NTI) sont admis comme interchangeables. Les néphrites interstitielles sont classées comme aiguës ou chroniques selon le mode de révélation clinique et l'aspect histopathologique.

1.2. Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA)

L'incidence des NTIA peut atteindre jusqu'à 35% des patients en insuffisance rénale aiguë (IRA) [2]. L'analyse des urines objective une leucocyturie aseptique et une hématurie microscopique, très rarement macroscopique. Une protéinurie, en général inférieure au gramme par jour et composée de protéine de bas poids moléculaire est observée. En général, il n'y a pas d'hypertension artérielle ou d'œdèmes des membres inférieurs. Des signes en faveur d'une dysfonction tubulaire proximale (acidose tubulaire, glycosurie, phosphaturie, aminoacidurie) peuvent être présents réalisant parfois un tableau complet de Fanconi. Les lésions élémentaires interstitielles correspondent à un œdème et à un infiltrat inflammatoire souvent sévère, fait de cellules polynucléées et mononucléées. Les cellules inflammatoires agressent l'épithélium tubulaire en réalisant des lésions de tubulite, qui peuvent se compliquer d'une rupture de la membrane basale tubulaire (MBT) ou tubulorrhexie. Une nécrose tubulaire aiguë (NTA) et des signes de régénération cellulaire sont également présents [3]. Un traitement par corticoïdes peut réduire l'intensité de l'inflammation et de l'œdème. Au cours d'une NTIA, les lésions chroniques tubulo-interstitielles sont absentes ou légères.

1.3. Néphrites interstitielles chroniques (NTIC)

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est d'évolution lente. En dehors de l'IRC, le tableau clinique associe une protéinurie de faible abondance et une leucocyturie. Les lésions histologiques correspondent à un infiltrat inflammatoire fait de cellules polynucléées et mononucléées associé à des lésions chroniques de type atrophie tubulaire et fibrose interstitielle. L'inflammation interstitielle peut varier en intensité parfois être nodulaire ou très réduite, localisée aux zones fibreuses [3].

2. Inflammation granulomateuse et néphrite interstitielle granulomateuse

Le terme d'inflammation granulomateuse fait référence à un large spectre de lésions allant du granulome compact épithélioïde giganto-cellulaire à l'inflammation diffuse xanthogranulomateuse.

2.1. Fonction et formation du granulome

Le granulome est une forme particulière d'inflammation chronique. Acteur de l'immunité innée, il protège l'organisme face à un agent pathogène dont l'élimination échappe au système immunitaire standard [4]. La formation des granulomes est finement régulée entre la nécessaire lutte contre les agents pathogènes et le potentiel dysfonctionnement de l'organe causé par leur localisation intra-tissulaire [5].

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) puis les monocytes, recrutés au site de l'affection, tentent d'éliminer l'agent pathogène par phagocytose. Activées par les cytokines pro-inflammatoires produites, les cellules dendritiques migrent vers les relais lymphatiques et présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4 naïfs. Sous l'action de l'Il-12, les CD4 se différencient en lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1). Ces derniers gagnent la circulation puis le granulome. Le granulome est alors une structure

dynamique au sein de laquelle les cellules T circulent librement [6]. Sous l'influence des cytokines sécrétées par les lymphocytes T et par les épithéliums entourant le granulome, les macrophages deviennent matures.

2.2. Types de granulomes

2.2.1. Granulome épithélioïde giganto-cellulaire

Le granulome épithélioïde giganto-cellulaire se caractérise par une inflammation nodulaire composée d'une couronne externe de lymphocytes T entourant un centre composé d'histiocytes (cellules macrophagiques), qui peuvent avoir un aspect épithélioïde ou fusionné (cellules géantes multinucléées). Les cellules épithélioïdes, ont un noyau allongé et un cytoplasme abondant éosinophile dont les contours ne sont pas bien définis. Elles sont regroupées en amas compacts pseudo-épithéliaux. Les cellules géantes de type Langhans ont un diamètre de 40 à 50 µm, des contours bien définis et comportent un large cytoplasme et de nombreux noyaux (parfois plus de 100). Ces noyaux sont alignés soit aux 2 pôles de la cellule soit le long de la membrane en forme de « fer à cheval » [7].

2.2.2. Granulome à corps étranger

Le granulome à corps étranger est une inflammation macrophagique résorptive dirigée contre un matériel reconnu comme étranger d'origine exogène (fils de suture, talc, œufs de parasite) [8] ou endogène (cristaux métaboliques) [9]. Les cellules géantes multinucléées dites de type Müller se caractérisent par de nombreux noyaux disposés au hasard. L'inflammation résorptive s'enrichit souvent de plasmocytes et de lymphocytes. Une fibrose interstitielle peut se développer en périphérie.

2.2.3. Inflammation xanthogranulomateuse

L'inflammation xanthogranulomateuse se définit par la présence de lésions parenchymateuses jaunâtres correspondant à des nappes de macrophages spumeux et des lymphocytes au sein d'une fibrose. Des cellules géantes peuvent être présentes. Le parenchyme sous-jacent est détruit. Ce type d'inflammation peut s'observer au cours d'histiocytoses, comme la maladie d'Erdheim-Chester ou être localisée à un organe, par exemple dans la pyélonéphrite xanthogranulomateuse.

2.3. Néphrite interstitielle granulomateuse

2.3.1. Généralités

La néphrite interstitielle granulomateuse (NIG) est une NI caractérisée par la présence de granulomes interstitiels. Il s'agit d'une forme rare de NI, décrite chez 0,4 à 5,9 % des patients ayant une biopsie rénale [10]. La NIG est associée à de nombreuses étiologies (**Tableau**). Les plus fréquentes étiologies des études européennes et nord-américaines sont la sarcoïdose et les réactions médicamenteuses [10-15]. Dans les séries indiennes et sud-africaines, les causes de NIG sont dominées par la tuberculose [16-18]. En transplantation rénale, les infections bactériennes ou fongiques prédominent [19].

Les patients atteints de NIG sont majoritairement des adultes âgés de plus de 40 ans et de sexe masculin ; les patients sont plus jeunes dans les NIG tuberculeuses [16]. Les NIG se présentent autant sous la forme d'une IRA que d'une IRC à tension artérielle normale. Les anomalies du sédiment urinaire ne sont pas systématiquement présentes. Ainsi, dans l'étude de Javaud et coll. comportant 40 NIG dont les 2 étiologies dominantes étaient la sarcoïdose et les réactions médicamenteuses, une leucocyturie aseptique n'était présente que dans 22,5% et une hématurie microscopique dans seulement 15% des cas [15].

2.3.2. Réactions médicamenteuses

Les réactions médicamenteuses sont des causes très fréquentes de NIG. On estime qu'entre 17% et 45% des NTIA médicamenteuses comportent des granulomes [14,15]. Plusieurs médicaments sont incriminés (**Tableau**) [15,20,21].

La présentation clinique des NIG médicamenteuse est le plus souvent une IRA. Des signes systémiques comme une fièvre, une éruption cutanée, des arthralgies réalisant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec hyperéosinophilie sanguine (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : DRESS) sont possibles, mais rarement rapportés. Ainsi, dans l'étude de Javaud, le syndrome d'hypersensibilité n'était présent que dans un tiers des cas de NIG médicamenteuses [15]. La durée moyenne entre la prise du médicament et l'apparition des symptômes est en règle générale plus longue dans les NIG que dans les NTIA médicamenteuse par hypersensibilité immédiate [1,22]. Dans les NIG induites par diurétiques, l'insuffisance rénale survenait entre 4 et 10 semaines après le début du traitement [20]. Dans les NIG liées aux AINS, la durée moyenne d'exposition était relativement longue (6 mois) [15].

L'examen en microscopie optique montre des lésions de NTIA. Les granulomes sont en général non nécrosants moins bien formés que ceux de la sarcoïdose. Des cellules géantes peuvent être présentes. L'infiltrat est souvent enrichi en polynucléaires éosinophiles (PNE) (**Figure 1**). De rares réactions à corps étrangers ont été rapportées après cristallisation médicamenteuses [23]. Exceptionnellement, l'étude en IF peut montrer des dépôts le long des MBT [1,12].

2.3.3. Infections : tuberculose

L'incidence des NIG d'origine infectieuse varie selon les études en fonction de la zone géographique (zone d'endémie) et de l'existence d'une immunodépression [14,16]. La tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) est l'infection dominante (Tableau) [3,15]. L'atteinte rénale survient entre 5 et 40 ans après la primo-infection tuberculeuse. Moins de 5% des cas correspondraient à des localisations rénales isolées [25]. Rarement, sur un terrain fragilisé (cancer), la NIG résulte de l'injection intravésicale du vaccin vivant atténué BCG (Bacille de Calmette-Guérin) [25]. La présentation classique est celle d'une leucocyturie stérile associée à des déformations pyélo-calicielles (cavernes tuberculeuses) et des symptômes systémiques. L'atteinte rénale peut être révélatrice de la maladie (47% des cas dans [24]).

La lésion histologique est une NIG épithélioïde giganto-cellulaire et nécrosante. Les lésions chroniques tubulo-interstitielles sont présentes [16]. L'inflammation est riche en PNE [24]. La nécrose est dite caséuse car elle ressemble macroscopiquement à du fromage crémeux (« caséum ») [4]. A l'examen microscopique, cette nécrose correspond à une nécrose éosinophile finement granuleuse acellulaire (**Figure 2**). La nécrose caséuse est néanmoins inconstante. Dans une étude anglaise de NIG, elle n'était observée que dans 3 des 16 cas (18.7%) [24]. Dans une étude indienne, 3 des 9 NIG présentaient de la nécrose caséuse [16]. La détection du bacille acido-alcool-résistant est également inconstante : aucun des cas de l'étude anglaise et un seul cas de l'étude indienne n'était positif avec la coloration de Ziehl-Nielsen. L'identification de la mycobactérie par PCR permet d'améliorer sa détection à partir des tissus (6 cas sur 9 dans [16]).

2.3.4. Sarcoïdose

La sarcoïdose représente entre 10% à 50% des étiologies de NIG [10,26]. La sarcoïdose est une maladie systémique d'étiologie indéterminée, caractérisée par une inflammation granulomateuse principalement pulmonaire et ganglionnaire. Elle atteint en général les femmes entre 20 et 40 ans, principalement Afro-Américaines [27].

L'atteinte rénale de la sarcoïdose est rapportée chez 10 à 40% des patients, mais n'est symptomatique que dans 5% des cas [27]. Elle touche plus souvent les hommes âgés de plus de 40 ans [15]. Rarement isolée, elle s'inscrit dans un tableau clinique systémique et est très souvent révélatrice de la maladie [27]. Elle se présente par une IRA avec protéinurie modérée (<1g/24h), hématurie et leucocyturie aseptique.

Parmi les atteintes rénales de la sarcoïdose, la NIG est la plus fréquente. La description histologique classique est celle d'une NI lymphocytaire avec granulomes interstitiels épithélioïdes et géantocellulaires aux contours bien définis et non nécrosants (**Figure 3**). Les granulomes sont absents dans 25% des cas de NI sarcoïdique [26,27]. D'autres anomalies liées aux désordres du métabolisme calcique sont décrites : nécrose tubulaire aiguë, néphrocalcinose voire lithiase oxalo-calcique. Des lésions glomérulaires minimes ou une glomérulonéphrite extra-membraneuse peuvent co-exister avec les lésions tubulo-interstitielles [28].

2.3.5. Le syndrome TINU

Le syndrome de néphrite tubulo-interstitielle avec uvéite (Tubulo-interstitial Nephritis with Uvetis = TINU) est une cause rare de NIG, rapportée dans 1% des cas [11]. Il s'agit d'une maladie auto-immune dont l'origine est imparfaitement comprise. Le TINU syndrome survient chez des enfants ou adultes jeunes avec une prédominance féminine. Les patients souffrent d'une IRA associée à une uvéite classiquement bilatérale et antérieure. L'atteinte ophtalmologique peut précéder, être synchrone ou le plus souvent survenir après l'atteinte rénale. Des granulomes au niveau des ganglions et de la moelle osseuse sont décrits. L'atteinte rénale est caractérisée par une NI composée majoritairement de lymphocytes T. Des plasmocytes et des PNE sont présents. Des granulomes interstitiels non nécrosants sont décrits dans 13% des cas [29]. Le diagnostic différentiel peut s'avérer difficile avec une NIG sarcoïdique sans atteinte médiastino-pulmonaire ou une exceptionnelle NIG liée à un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif [30].

2.3.6. NIG cristallines

Les néphropathies cristallines représentent moins de 10% des causes de NIG [9, 13,14]. Les cristaux peuvent être de différente composition [9] et se forment souvent dans la lumière du tube collecteur, là où le débit urinaire est le plus lent et l'osmolalité la plus élevée [31]. Le cristal peut être incorporé dans le cytoplasme tubulaire et expulsé dans l'interstitium où une réaction à corps étrangers est initiée [9].

La goutte est la néphropathie chronique cristalline métabolique liée aux dépôts d'urate monosodique. Elle survient dans un contexte d'hyperuricémie chronique [9]. L'IRC est lentement évolutive. Une hypertension artérielle et un syndrome dysmétabolique sont souvent présents. Le tophus goutteux, que l'on observe dans la médullaire rénale, correspond à la réaction à corps étrangers entourant les cristaux d'urate (**Figure 4**). Sur lames congelées, ces cristaux sont de coloration bleue, ont une forme d'aiguilles et sont réfringents en lumière polarisée. Ils sont dissous lors de l'étape de déshydratation des tissus. D'exceptionnelles NIG secondaires à des cristaux de 2,8 di-hydroxyadénine (2,8 DHA) sont décrites. Ces cristaux sont liés à un déficit génétique enzymatique (adénosine phospho ribosyl transférase). Ils ressemblent aux cristaux intratubulaires et biréfringents en lumière polarisée d'oxalate de calcium. Contrairement à ces derniers, ils apparaissent bruns sur la coloration de l'HES et s'associent plus souvent à une réaction à corps étrangers [32].

2.3.7. Granulomatose avec polyangéite et granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Ces maladies systémiques sont des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA (anticorps dirigés contre le cytoplasmique des PNN) caractérisés par une glomérulonéphrite nécrosante à croissants [35]. Ces vascularites peuvent comporter des réactions granulomateuses [12-15]. Les « granulomes » interstitiels correspondent à l'infiltrat histiocytaire palissadique aux contours irréguliers cernant des micro-abcès riches en PNN altérés évoluant en une nécrose basophile (« nécrose géographique ») [36,37]. Exceptionnels dans le rein, ces micro-abcès sont de préférence observés au niveau pulmonaire. La réaction granulomateuse péri-glomérulaire observée au contact de ruptures vasculaires glomérulaires [38] constitue un diagnostic différentiel de NIG. (**Figure 5**)

2.3.8. NIG paranéoplasique

Au contact d'un cancer rénal, d'exceptionnels granulomes ont été décrits [39]. Dans la littérature, un cas de NIG paranéoplasique a été rapporté au cours d'un carcinome pulmonaire [12]. Dans la littérature, des réactions « sarcoïdiques » ont été observés au contact de 5% des carcinomes, 7% des lymphomes et 14% des lymphomes de Hodgkin [40]. Leur signification et leur potentielle valeur pronostique dans la survie du patient demeurent débattues.

2.3.9. Maladie de Crohn

L'atteinte rénale de la maladie de Crohn est rare et correspond aux complications en lien avec la malabsorption intestinale ou l'état inflammatoire chronique. Les NIG sont exceptionnelles et semblent être la conséquence d'une réaction médicamenteuse. Certains auteurs ont proposé que la NIG soit une manifestation rénale de la maladie de Crohn [41].

2.3.10. NIG idiopathique

Environ 10% des NIG sont dites idiopathiques, c'est-à-dire sans facteur étiologique identifié [42]. En raison de la faible abondance de bacilles dans les lésions anciennes, la tuberculose est fortement suspectée dans ces cas [43]. L'hypothèse d'agents environnementaux non infectieux, comme des herbes médicinales ou des toxiques, est également avancée [42].

2.4. Pyélonéphrite xanthogranulomateuse et malakoplakie

La pyélonéphrite xanthogranulomateuse et la malakoplakie sont des NTIC caractérisées par une inflammation macrophagique suppurée [33]. La pyélonéphrite xanthogranulomateuse représente moins de 3% des causes de NIG [14]. La physiopathologie est inconnue, mais l'association à des infections urinaires chroniques a été décrite. La pyélonéphrite xanthogranulomateuse survient souvent chez des patients souffrant de néphropathie obstructive ou de reflux. Les patients immunodéprimés ou immunodéficients sont plus à risque de développer une malakoplakie.

Les manifestations cliniques sont celles de douleurs lombaires ou abdominales, la découverte d'une masse rénale, des symptômes généraux comme de la fièvre ou une perte de poids. Une hématurie, une leucocyturie et une bactériurie sont présentes [38].

L'examen microscopique montre un parenchyme rénal détruit par une nécrose cernée par des macrophages en disposition palissadique. Dans la pyélonéphrite xanthogranulomateuse, les macrophages sont spumeux et colorés par le PAS. Dans la malakoplakie, les macrophages forment un infiltrat dense et sont caractérisés par un cytoplasme granuleux éosinophile ou plus pâle (cellules de von Hansemann) (**Figure 6**). Ces cellules contiennent de nombreux phagolysosomes colorés par le PAS. Elles comportent aussi des inclusions intracytoplasmiques basophiles, appelées corps de Michaelis Gutmann, colorées par le PAS, le Perl's et le von Kossa [3]. Ces inclusions correspondent aux

débris bactériens incomplètement dégradés par les phagolysosomes. La présence de follicules lymphoïdes interstitiels est fréquente.

Les diagnostics différentiels de la pyélonéphrite xanthogranulomateuse et de la malakoplakie sont représentés par le carcinome rénal à cellules claires [33] et les histiocytoses (la maladie de Rosai-Dorfman [34]), respectivement.

3. Démarche diagnostique pathologique et diagnostic différentiel

La difficulté diagnostique est de distinguer une NIG de réactions granulomateuses secondaires à des ruptures tubulaires (NTA) ou vasculaires (vascularite [38], maladie d'embolies de cristaux de cholestérol [44], drogues intravasculaires [45]). Au cours d'une NTA sévère, de rares granulomes peuvent se développer après rupture des MBT [5,42] ; néanmoins, l'intensité des lésions de NTA, l'absence de lésion de tubulite, l'absence d'inflammation interstitielle significative affirment le diagnostic de NTA. La localisation péri-vasculaire ou péri-glomérulaire de granulomes peut être parfois difficile à distinguer et interprétée de façon erronée comme interstitielle (cf vascularite). Inversement, il est possible que des lésions glomérulaires et/ou vasculaires se développent au cours de NIG aiguës (ischémie glomérulaire et congestion des capillaires) et NIG chroniques (sclérose glomérulaire, hyalinose segmentaire et focale, artériosclérose et artériolosclérose). Pour reconnaître le profil dominant de NIG, il faut prendre en compte l'histoire de la maladie, les symptômes cliniques et les signes biologiques, l'étendue et la sévérité des lésions tubulo-interstitielle et l'absence de signe d'activité d'une glomérulonéphrite ou d'une vascularite.

Les caractéristiques des granulomes sont des éléments d'orientation étiologique des NIG. Dans la sarcoïdose, les granulomes ont des contours bien définis et sont dépourvus de nécrose caséuse. Les inclusions calciques ne sont pas spécifiques de la sarcoïdose : les corps astéroïdes, inclusions stellaires au sein des cellules géantes, ont également été décrits au cours de NIG médicamenteuse et de réactions à corps étrangers. Les corps de Schaumann, concrétions calcifiées lamellaires et concentriques ont été observés dans des NIG tuberculeuse et médicamenteuse [47]. La nécrose caséuse oriente vers une mycobactérie ou une mycose. Néanmoins, l'absence de nécrose caséuse n'éliminant pas ces étiologies infectieuses, les colorations spéciales (Ziehl-Neelsen, PAS, Grocott) doivent être systématiquement réalisées. Une nécrose suppurée est évocatrice d'une NIG liée à une vascularite à ANCA ou à une infection. L'étude des lames en lumière polarisée doit être systématique afin de détecter d'éventuels corps étrangers réfringents. La richesse interstitielle en PNE oriente vers une réaction médicamenteuse, même si cette donnée est inconstante [15].

4. Traitement

En l'absence de traitement précoce, l'évolution des NIG est marquée par un risque de séquelles fibreuses avec constitution d'une IRC, parfois terminale. Les facteurs de mauvais pronostic sont la dégradation de la fonction rénale initiale et l'intensité de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire. Le traitement des NIG médicamenteuses repose sur l'éviction du médicament associé à un traitement précoce par corticoïdes à faible dose [47]. La NIG tuberculeuse requiert un traitement médicamenteux identique à celui de la tuberculose pulmonaire ; le pronostic rénal est toutefois péjoratif avec évolution vers l'IRCT dans plus d'un tiers des cas, 6 mois après le diagnostic [24]. Le traitement de la NIG sarcoïdique est la corticothérapie prolongée. Les rechutes sont possibles, notamment en cas d'arrêt prématuré du traitement et l'évolution rénale est péjorative avec la constitution d'une IRC, dans deux tiers des cas [27]. Le traitement de la pyélonéphrite xanthogranulomateuse et de la malakoplakie rénale n'est pas codifié et repose sur une

antibiothérapie prolongée à base de sulfamides ou fluoroquinolones. Une exérèse chirurgicale est souvent nécessaire [33].

5. Conclusion

Les NIG sont des pathologies rares. Leur présentation clinico-biologique est peu spécifique. Elles sont secondaires à des pathologies infectieuses, immuno-allergiques, auto-immunes ou cristallines. Moins de 10% des NIG sont idiopathiques. Le diagnostic de certitude des NIG repose sur l'analyse histopathologique. La forme et la composition du granulome peuvent orienter le diagnostic étiologique, qui nécessite une confrontation anatomo-clinique.

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

Références :

- [1] Brodsky SV, Nadasdy T. Acute and Chronic Tubulointerstitial Nephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD, eds. *Hepstinstall's Pathology of the Kidney*. Philadelphia : Wolters Kluwer ; 2015. p.1111-1166.
- [2] R Raghavan, G Eknayan. Acute interstitial nephritis – a reappraisal and update. *Clin Nephrol*. 2014 Sep; 82(3): 149–162.
- [3] Cosyns JP, Pirson Y. Néphrites interstitielles granulomateuses. In : Noel LH, éd. *Atlas de Pathologie rénale* ; Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2008. p. 677-683.
- [4] Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012 Apr 20;12(5):352-66.
- [5] Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2017;7:1-12.
- [6] Petersen HJ, Smith AM. The role of the innate immune system in granulomatous disorders. *Front Immunol*. 2013; 24;4:120.
- [7] Emile JF, Leteurtre E, Guyétant S, éd. *Pathologie générale. Enseignement thématique. Biopathologie tissulaire*. Collège Français des Pathologistes. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2012.
- [8] Somani BK, Kasthuri RS, Shave RM, Emtage LA. Surgicel granuloma mimicking a renal tumour. *Surgery*. 2006 Mar;139(3):451.
- [9] Herlitz LC, D'Agati VD, Markowitz GS. Crystalline nephropathies. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(7):713-20.
- [10] Pasquet F, Chauffer M, Karkowski L, Debourdeau P, Mc Grégor B, Labeeuw M, et al. [Granulomatous interstitial nephritis: A retrospective study of 44 cases]. *Rev Med Interne*. 2010 Oct;31(10):670-6.
- [11] Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):222-30.
- [12] Mignon F, Méry JP, Mougnot B, Ronco P, Roland J, Morel-Maroger L. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1984;13:219-45.

- [13] Viero RM, Cavallo T. Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol.* 1995; 26(12):1347-53.
- [14] Bijol V, Mendez GP, Nose V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis: a clinic pathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006;14:57–63.
- [15] Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, Laederich J, Ziol M, Callard P, et al. Renal Granulomatoses. A retrospective study of 40 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:170–80.
- [16] Agrawal V, Kaul A, Prasad N, Sharma K, Agarwal V. Etiological diagnosis of granulomatous tubulointerstitial nephritis in the tropics. *Clin. Kidney J.* 2015; 8: 524–530
- [17] Gupta P, Rana DS, Bhalla AK, Gupta A, Malik M, Gupta A, Bhargava V. Renal failure due to granulomatous interstitial nephritis in native and allograft renal biopsies: experience from a tertiary care hospital. *Ren Fail.* 2014;36(9):1468-70.
- [18] Davidson B, Nel D, Jones ESW, Manning K, Spies R, Bohmer R, et al. Granulomatous interstitial nephritis on renal biopsy in human immunodeficiency virus positive patients: Prevalence and causes in Cape Town, South Africa. *Nephrology (Carlton).* 2019 ;24(7):681-688.
- [19] Meehan SM, Josephson MA, Haas M. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in the renal allograft. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: e27.1-e. 6–e27.6.
- [20] Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):516-23.
- [21] Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J.* 2019;12(1):81-88.
- [22] Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001;60(2):804-17
- [23] Goli R, Mukku KK, Raju SB, Uppin MS. Acute Ciprofloxacin-Induced Crystal Nephropathy with Granulomatous Interstitial Nephritis. *Indian J Nephrol.* 2017 ;27(3):231-233.
- [24] Chapagain A, Dobbie H, Sheaff M, Yaqoob MM. Presentation, diagnosis, and treatment outcome of tuberculous-mediated tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2011 ;79(6):671-677.
- [25] Kennedy SE, Shrikanth S, Charlesworth JA. Acute granulomatous tubulointerstitial nephritis caused by intravesical BCG. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(5):1427-9.
- [26] Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int.* 2006 ;70(1):165-9.
- [27] Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal Sarcoidosis. Clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine* 2009;88:98–106.
- [28] Stehlé T, Boffa JJ, Lang P, Desvaux D, Sahali D, Audard V. Kidney involvement in sarcoidosis. *Rev Med Interne.* 2013 ;34(9):538-44.
- [29] Herlitz LC, Chun MJ, Stokes MB, Markowitz GS. Uveitis and acute renal failure. *Kidney Int.* 2007;72(12):1554-7.
- [30] Bitik B, Gonul II, Haznedaroglu S, Goker B, Tufan A. Granulomatous interstitial nephritis associated with Primary Sjögren's syndrome. *Z Rheumatol.* 2017 ;76(5):458-460.

- [31] Haymann JP, Vinsonneau C, Girshovich A, Daudon M. Insuffisance rénale aiguë obstructive : une lecture physiopathologique. *Néphrologie et Thérapeutique*, Elsevier Masson, 2017,13(Suppl.1),pp.S1-S5.
- [32] Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: 2,8-Dihydroxyadeninuria. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3):e15-e16.
- [33] Li L, Parwani AV. Xanthogranulomatous pyelonephritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(5):671-4.
- [34] Wang CC, Al-Hussain TO, Serrano-Olmo J, Epstein JI. Rosai-Dorfman disease of the genito-urinary tract: analysis of six cases from the testis and kidney. *Histopathology*. 2014 ;65(6):908-16.
- [35] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
- [36] Banerjee A, McKane W, Thiru S, Farrington K. Wegener's granulomatosis presenting as acute suppurative interstitial nephritis. *J Clin Pathol*. 2001;54(10):787-9.
- [37] Jamet P. Néphrites aiguës interstitielles granulomateuses associées aux vascularites à ANCA : caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives [thèse]. Poitiers, Faculté de Médecin, 2018. p.1-43.
- [38] Bajema IM, Hagen EC, Ferrario F, Waldherr R, Noël LH, Hermans J, et al. Renal granulomas in systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA-Assay Standardization. *Clin Nephrol*. 1997; 48(1):16-21.
- [39] Suzuki Y, Katayama K, Ishikawa E, Mizoguchi S, Oda K, Hirabayashi Y, et al. Granulomatous interstitial nephritis due to chronic lymphocytic leukemia: a case report. *BMC Nephrol*. 2017 ; 18(1):348.
- [40] Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev*. 1986 Sep;13(3):147-56.
- [41] 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(1):125-7.
- [42] Aleckovic-Halilovic M, Nel D, Woywodt A. Granulomatous interstitial nephritis: a chameleon in a globalized world. *Clin Kidney J*. 2015;8(5):511-5.
- [43] Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and tubulointerstitial nephritis: an intriguing puzzle. *Kidney Int*. 2011 ;79(6):579-581
- [44] Nast CC, Cohen AH. Renal cholesterol granulomas: identification and morphological pattern of development. *Histopathology*. 1985; 9(11):1195-204.
- [45] Chute DJ, Rawley J, Cox J, Bready RJ, Reiber K. Angiocentric Systemic Granulomatosis. *Am J Forensic Med Pathol*. 2010; 31 (2): 146-50.
- [46] Rosen Y. The pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:36–52.
- [47] 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 Sep;54(3):179-90.

Légendes des figures

Figure 1 : Néphrite interstitielle granulomateuse liée à une réaction immuno-allergique à un médicament (antibiotique). (A) Les granulomes ne sont pas nécrosants et ont des contours moins bien formés que ceux des granulomes sarcoïdiques. Ils s'associent à une inflammation polymorphe contenant des lymphocytes, des plasmocytes, des macrophages et des cellules polynucléées (Trichrome de Masson x200). (B) Des polynucléaires éosinophiles (flèches) sont inconstamment présents au sein du granulome des réactions immuno-allergiques (HES, x400).

Figure 2 Néphrite interstitielle granulomateuse tuberculeuse. (A) Un granulome épithélioïde giganto-cellulaire bien formé comportant une nécrose focale (#) (HES, x400). (B) Nécrose caséuse au sein d'un granulome issu d'une pièce de résection pulmonaire (HES, x200).

Figure 3 : Néphrite interstitielle granulomateuse sarcoïdique. (A) Les granulomes sont relativement bien définis. Ils sont dépourvus de nécrose. Une fibrose d'encerclement est présente (Trichrome de Masson, x200). (B) Les granulomes sont constitués d'histiocytes épithélioïdes et de cellules géantes de type Langhans (Trichrome de Masson, x200). (C) Une calcification concentrique (corps de Schauman) est présente dans le cytoplasme d'une cellule géante (HES, x400). (D) Un cristal réfringent d'oxalate de calcium est visible dans le cytoplasme d'une autre cellule géante du granulome (HES, lumière polarisée, x400).

Figure 4 : Néphrite interstitielle granulomateuse cristalline. Tophus goutteux contenant les empreintes de cristaux d'urate monosodique cernés par une réaction granulomateuse à corps étranger (Trichrome de Masson, x200).

Figure 5 : Néphrite interstitielle granulomateuse et vascularite (granulomatose avec polyangéite). (A) Inflammation granulomateuse diffuse aux contours mal définis associée à une inflammation polymorphe renfermant d'assez nombreux PNN (Trichrome de Masson, x100). (B) Diagnostic différentiel de NIG : réaction granulomateuse péri-glomérulaire au contact d'un glomérule avec rupture des anses capillaires glomérulaires, nécrose fibrinoïde du flocculus et prolifération cellulaire extracapillaire (croissant) (Trichrome de Masson, x400).

Figure 6 : Pyélonéphrite xanthogranulomateuse et malakoplakie. (A et B) Pyélonéphrite xanthogranulomateuse caractérisée par des plages de macrophages spumeux avec quelques cellules géantes et de nombreux lymphocytes et plasmocytes (A : HES, B : PAS, x200). (C et D) Malakoplakie caractérisée par une destruction du parenchyme rénal par des nappes d'histiocytes au cytoplasme granuleux éosinophile et coloré par le PAS (C : HES, D : PAS, x200).

Figures Legends

Figure 1: Drug-induced granulomatous interstitial nephritis (antibiotic). (A) Granulomas may be less well formed than those of sarcoidosis. They associate with polymorphic interstitial inflammation containing T and B cells, plasma cells, macrophages and polynuclear cells (Trichrome's Masson, x200). (B) Polynuclear eosinophil cells (arrows) are present within the epithelioid granuloma (HES, x400).

Figure 2: Tuberculous granulomatous interstitial nephritis. (A) A well-formed epithelioid and Langhans giant cells granuloma with focal necrosis (#) (HES, x400). (B) Caseous necrosis within granuloma from a pulmonary resection (HES, x200).

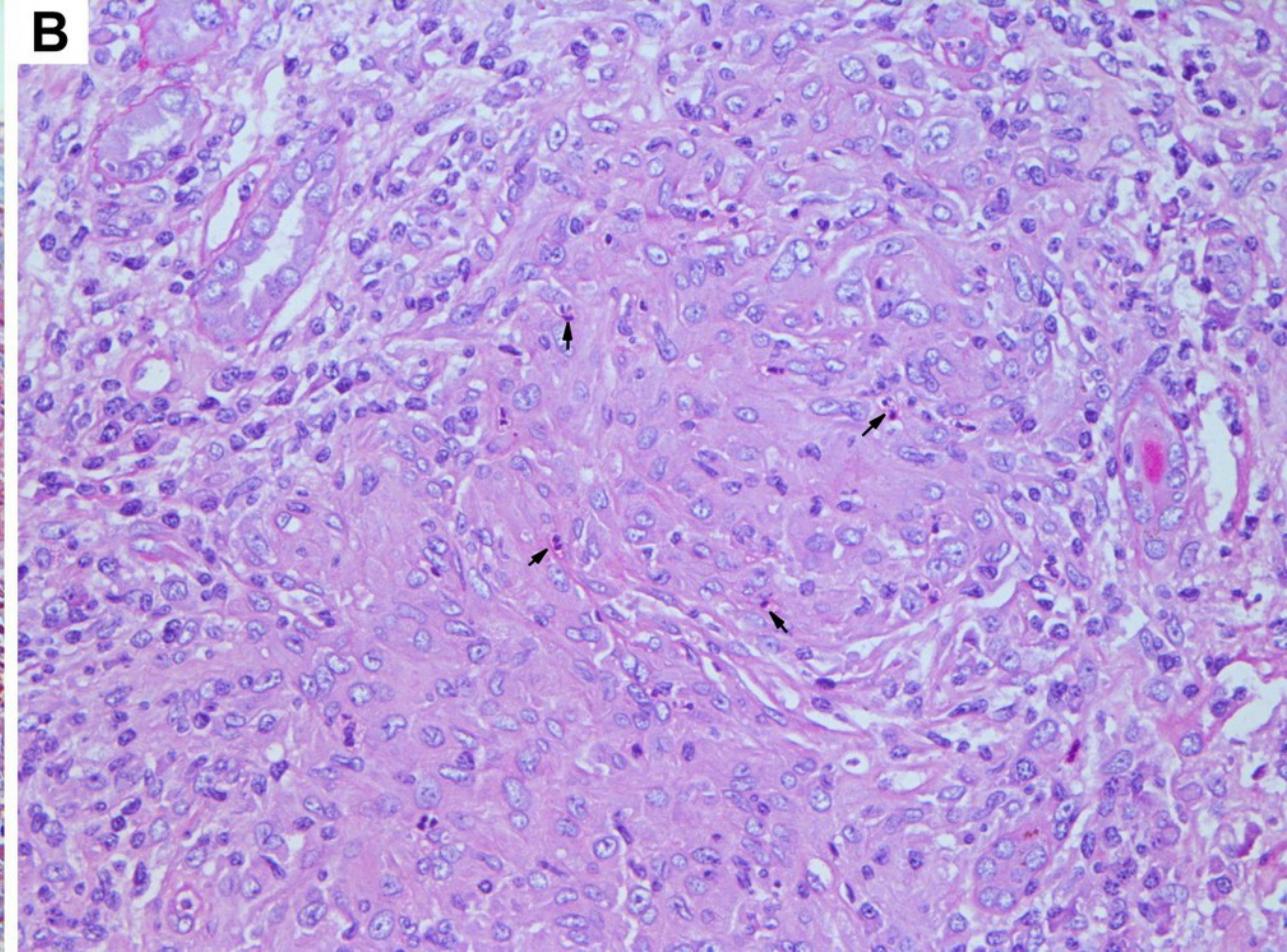
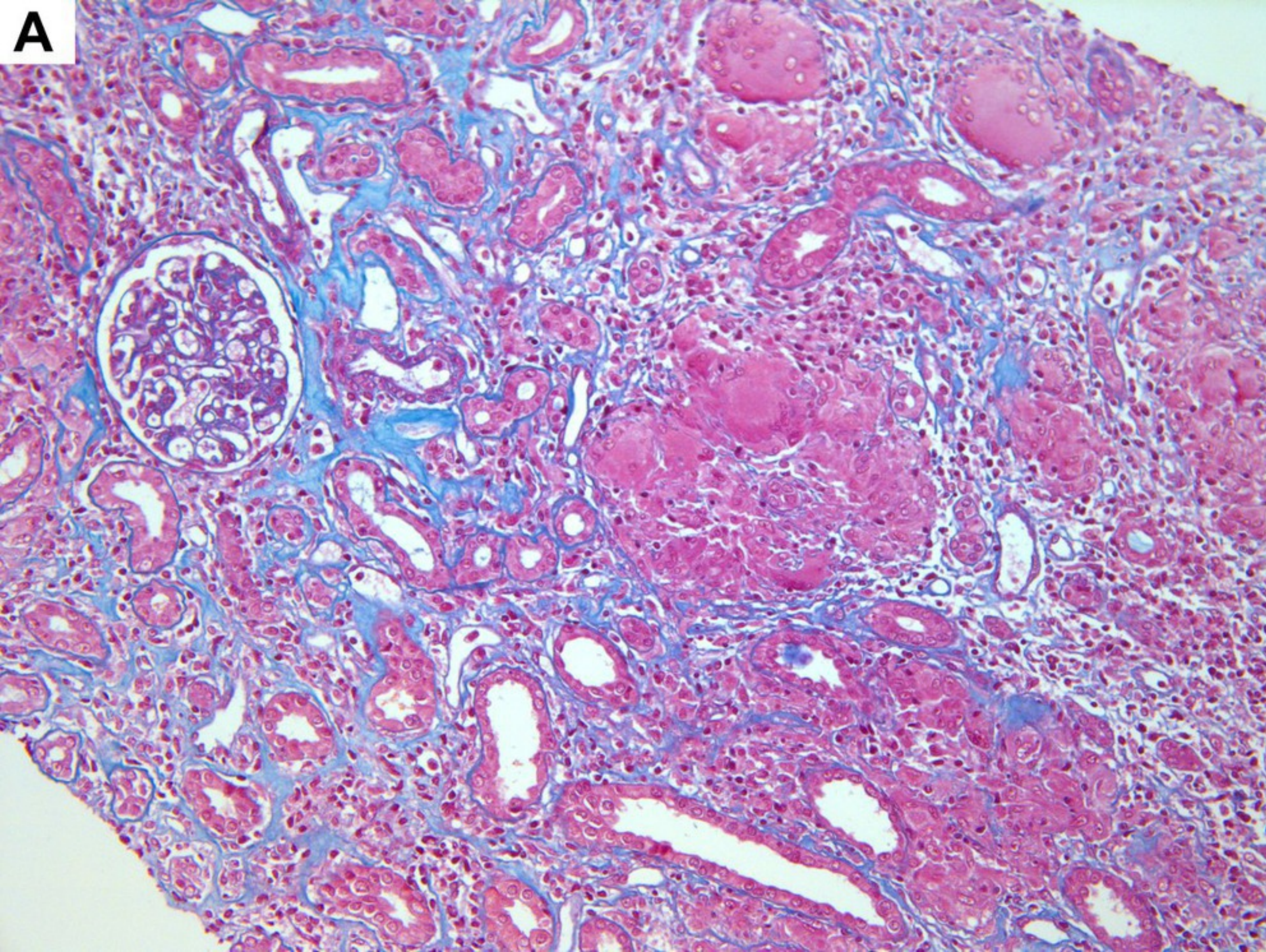
Figure 3: Granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. (A) Interstitial granulomas are relatively well defined. They are devoid of caseous necrosis. Fibrosis is present around granuloma (Masson's Trichrome, x200). (B) The granulomas consist of epithelioid histiocytes and giant Langhans cells (Masson's Trichrome, x200). (C) Concentric calcification (Schauman body) is present in the cytoplasm

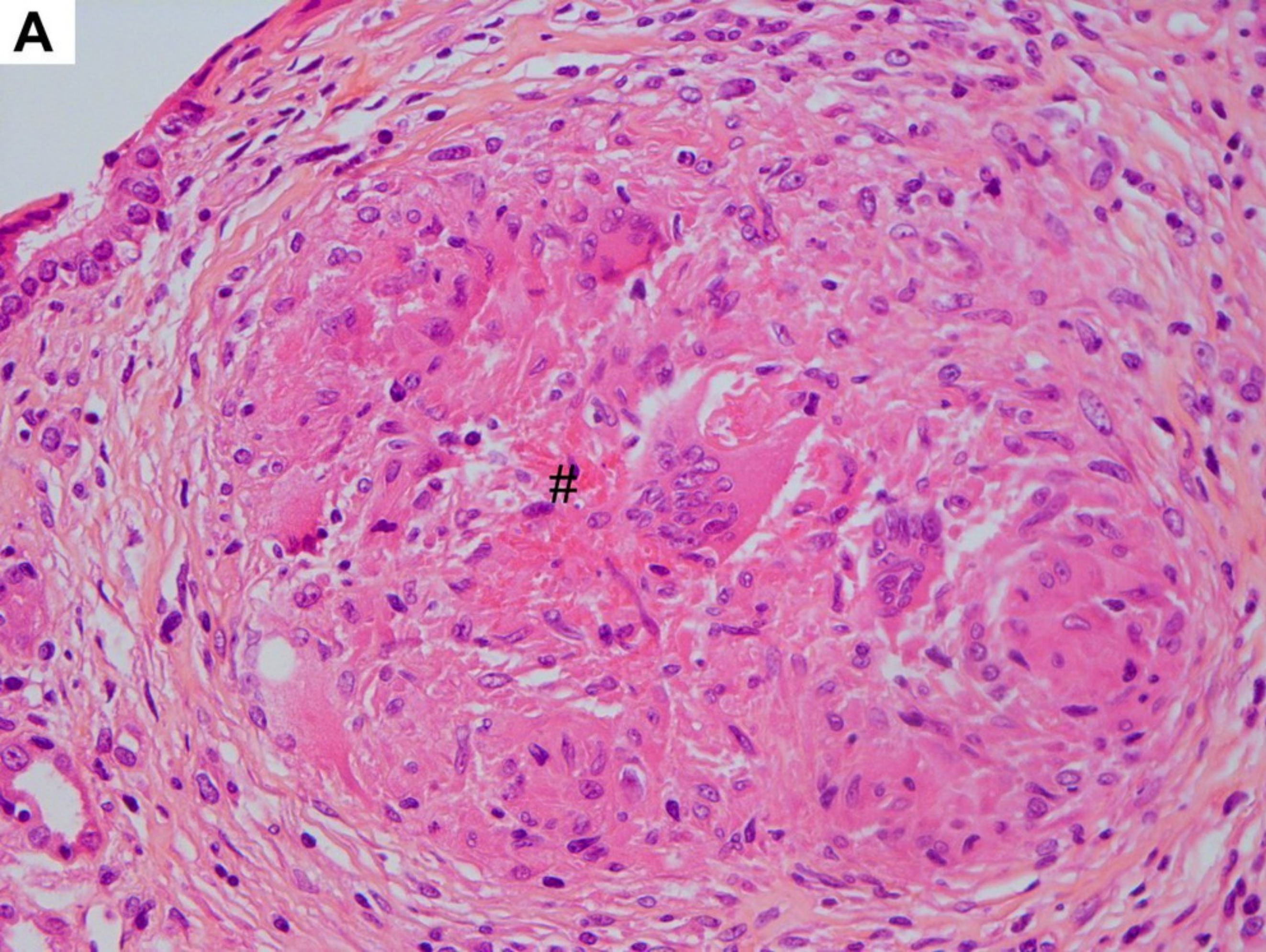
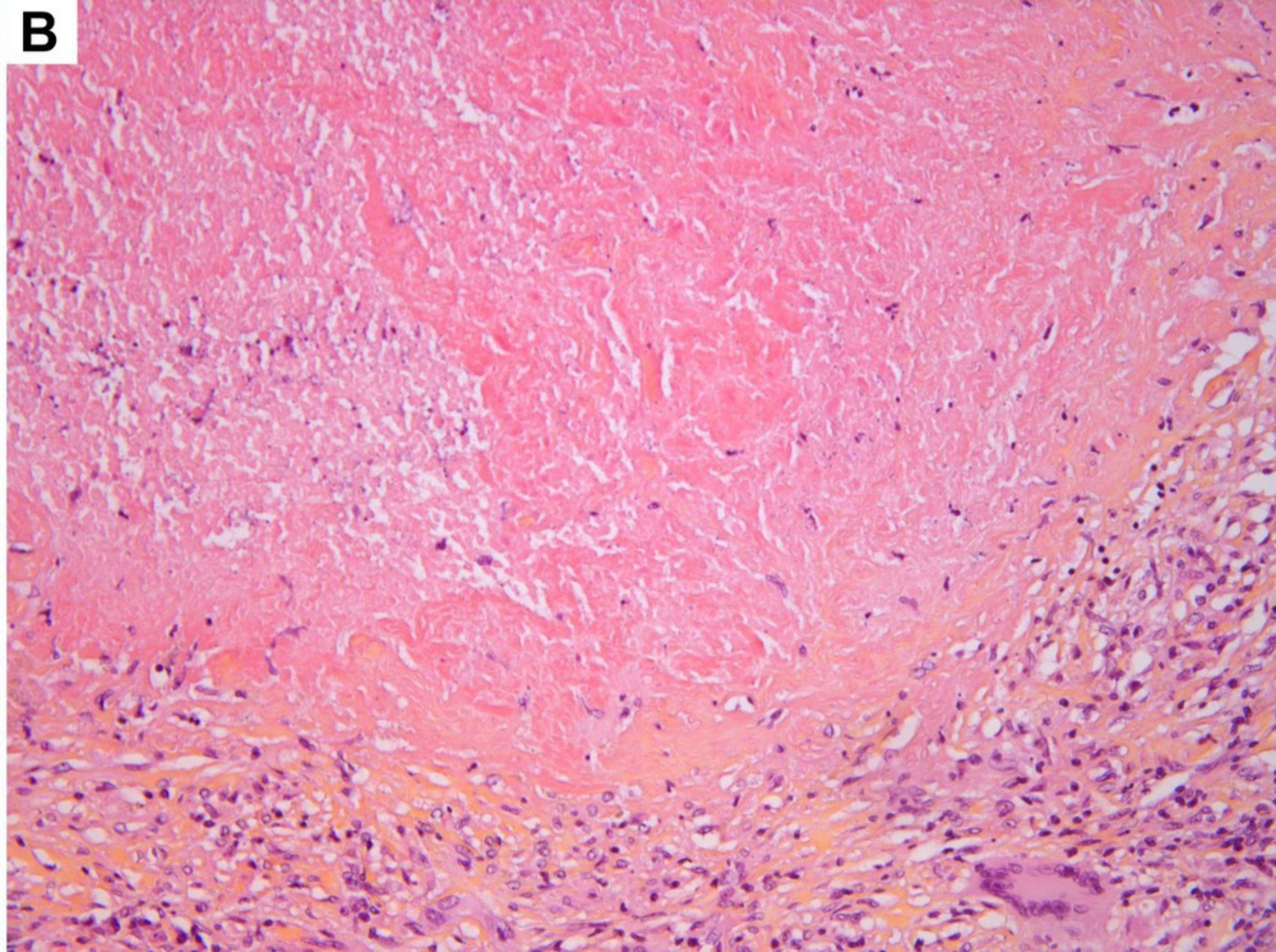
of a giant cell (HES, x400). (D) A crystal of calcium oxalate is observed in the cytoplasm of another giant cell of the granuloma (HES, polarized light, x400).

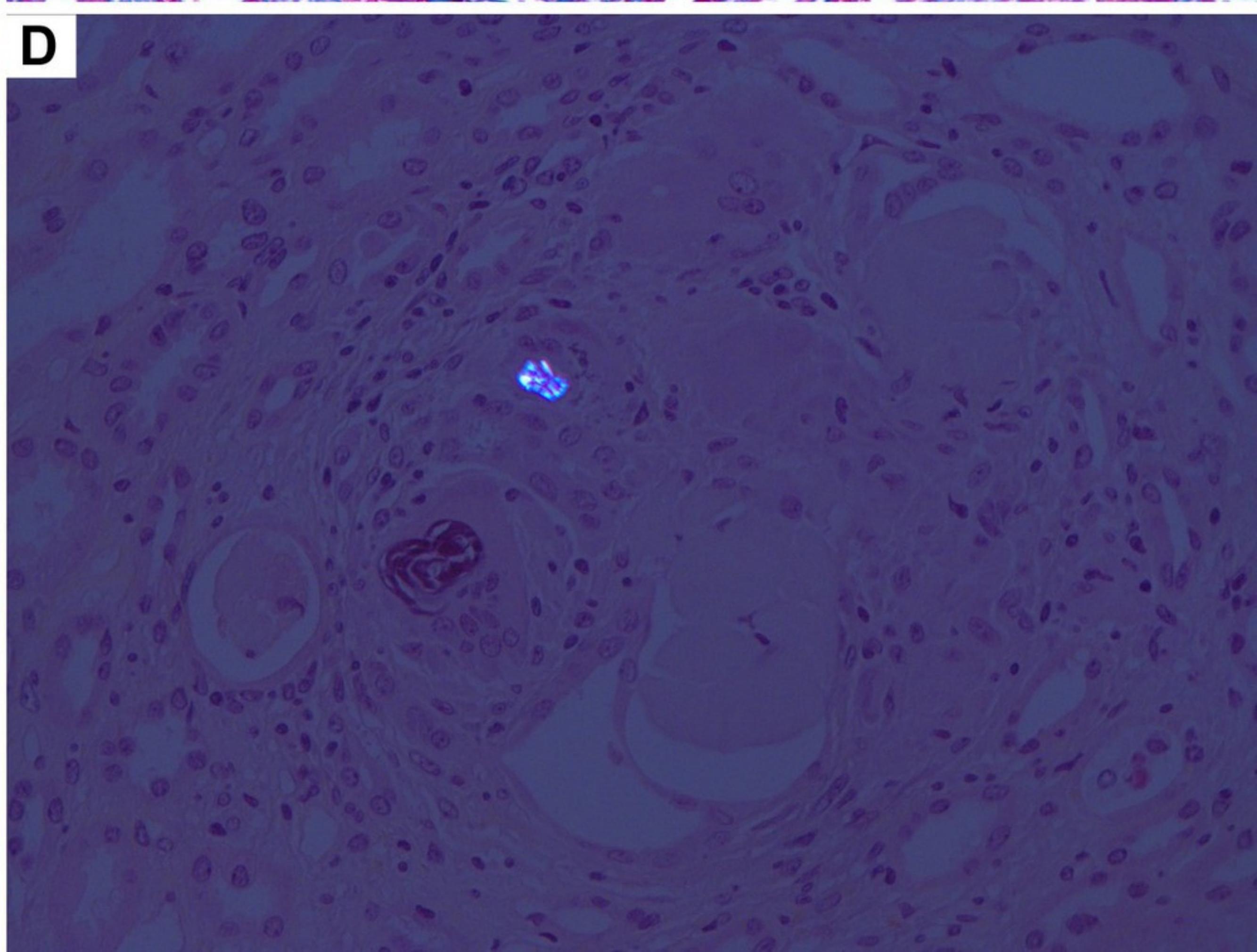
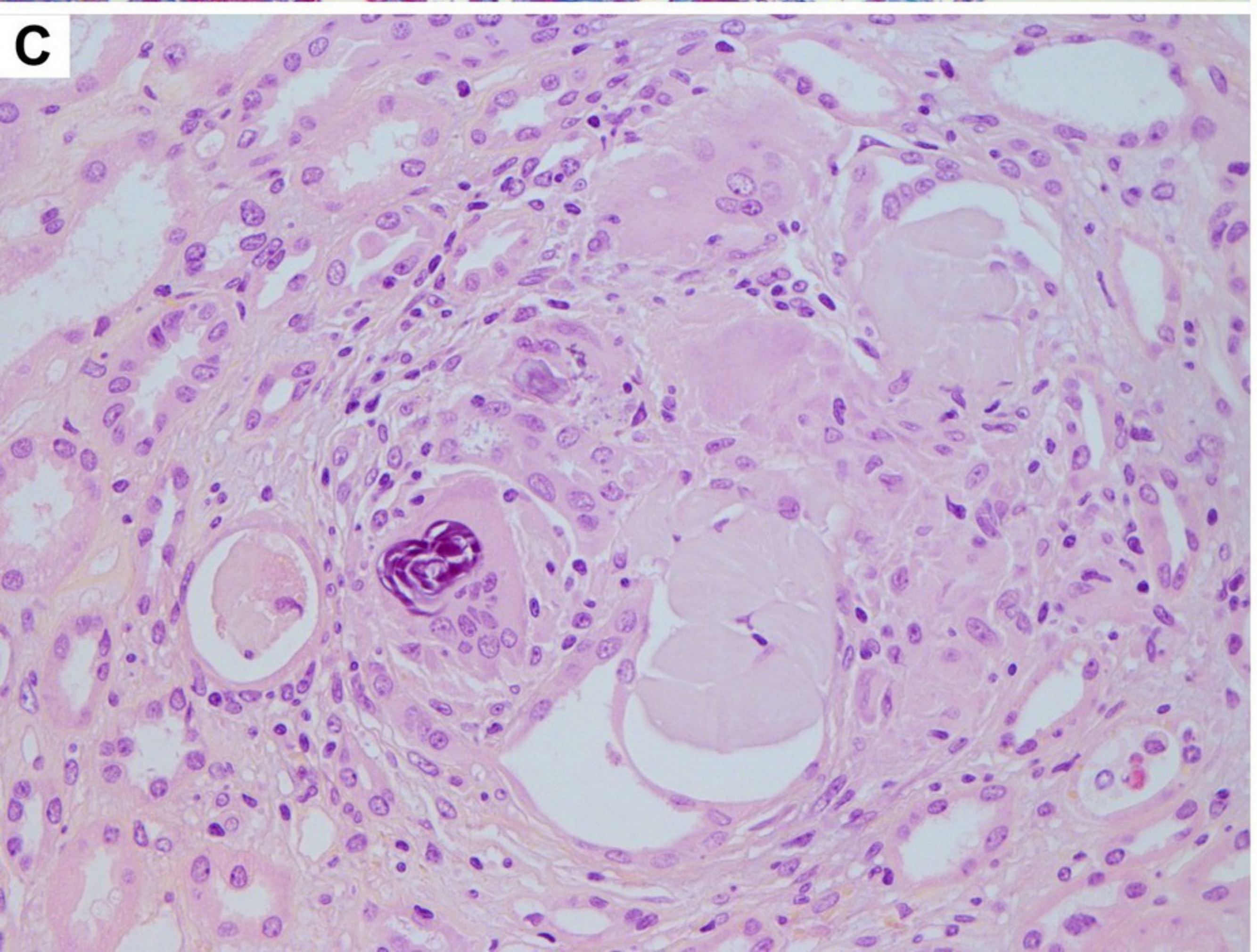
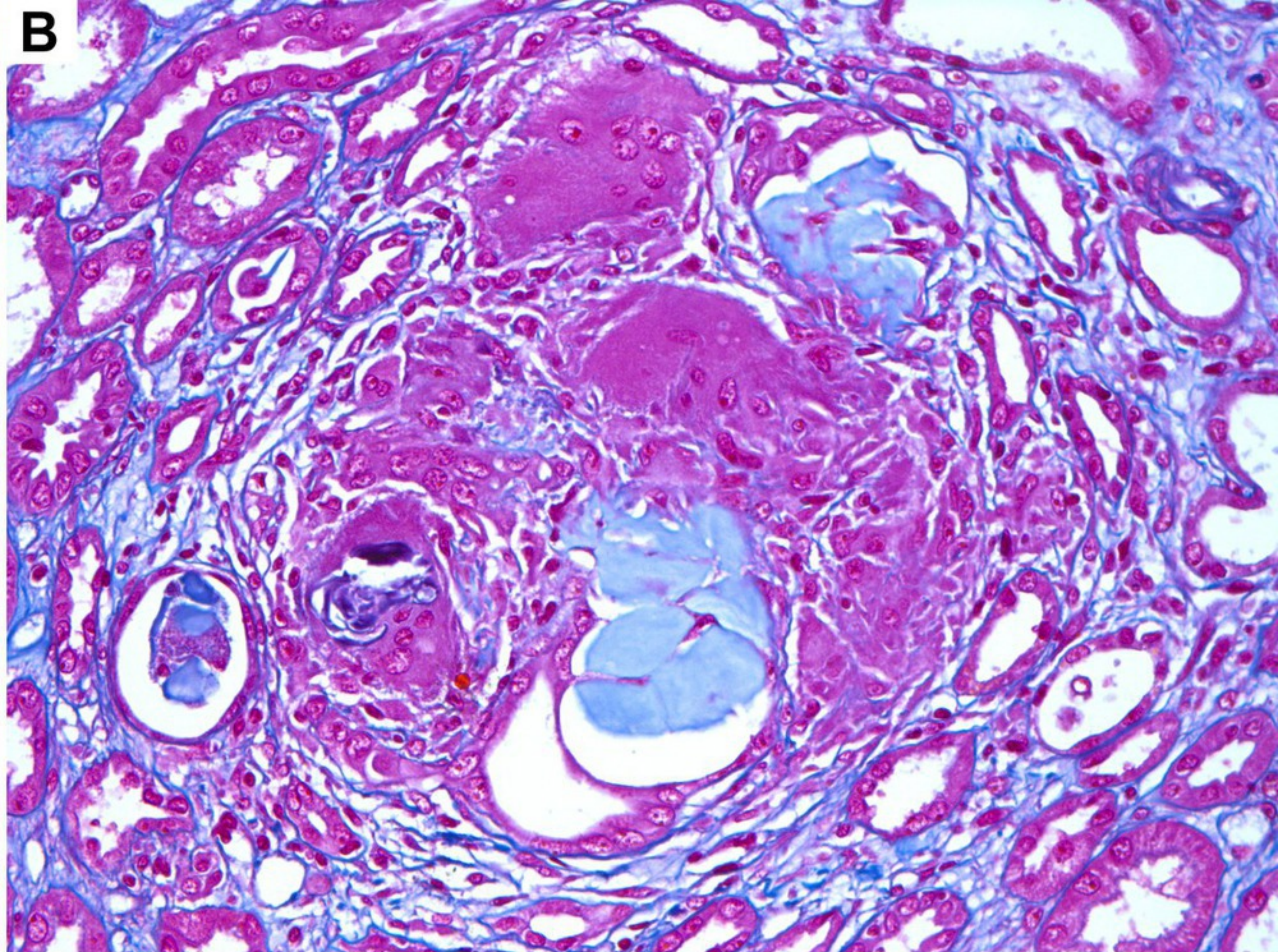
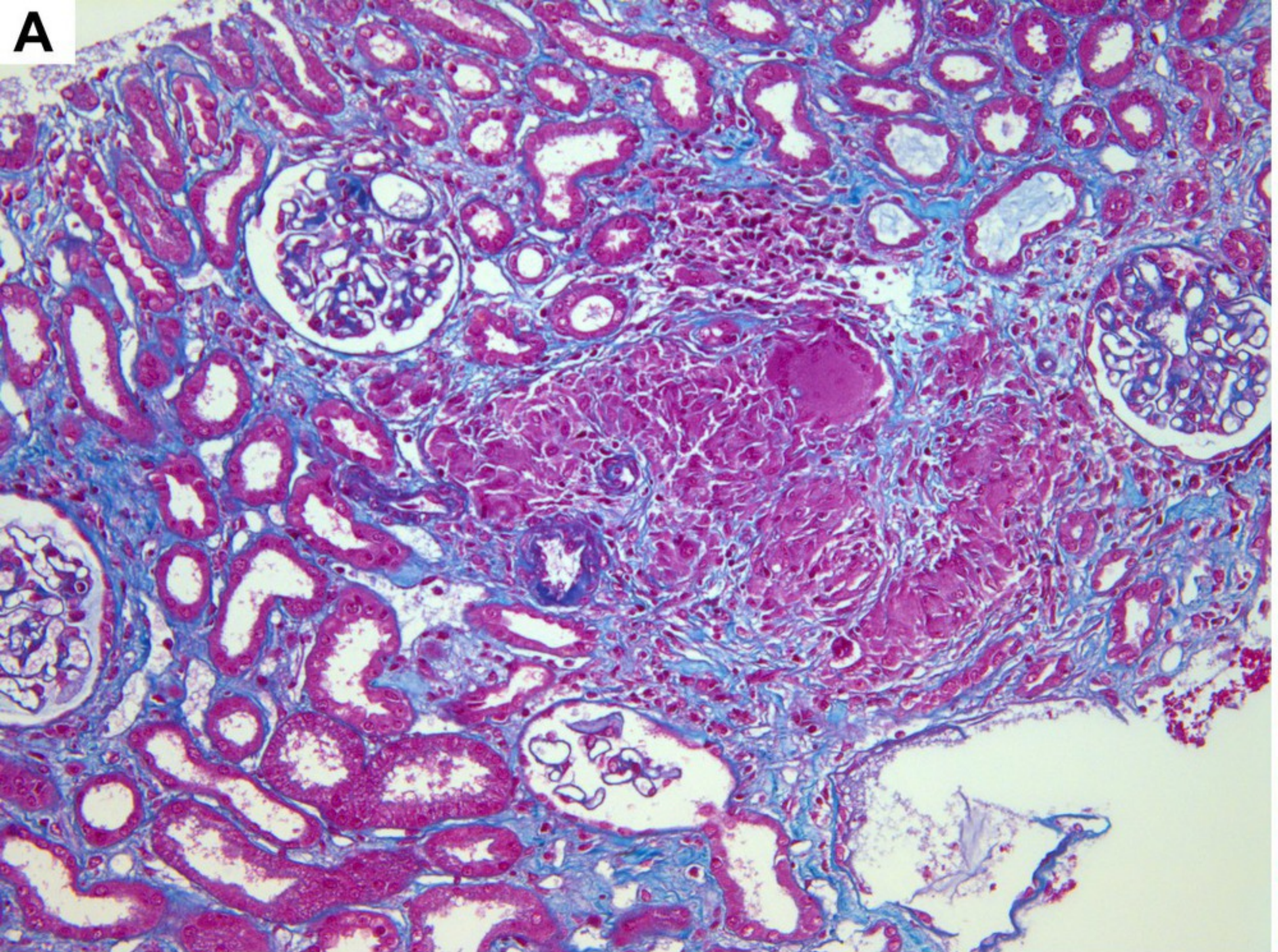
Figure 4: Granulomatous interstitial nephritis related to gout nephropathy. Gouty tophus characterized by monosodium urate crystals surrounded by foreign body giant cell reaction (Masson's Trichrome, x200).

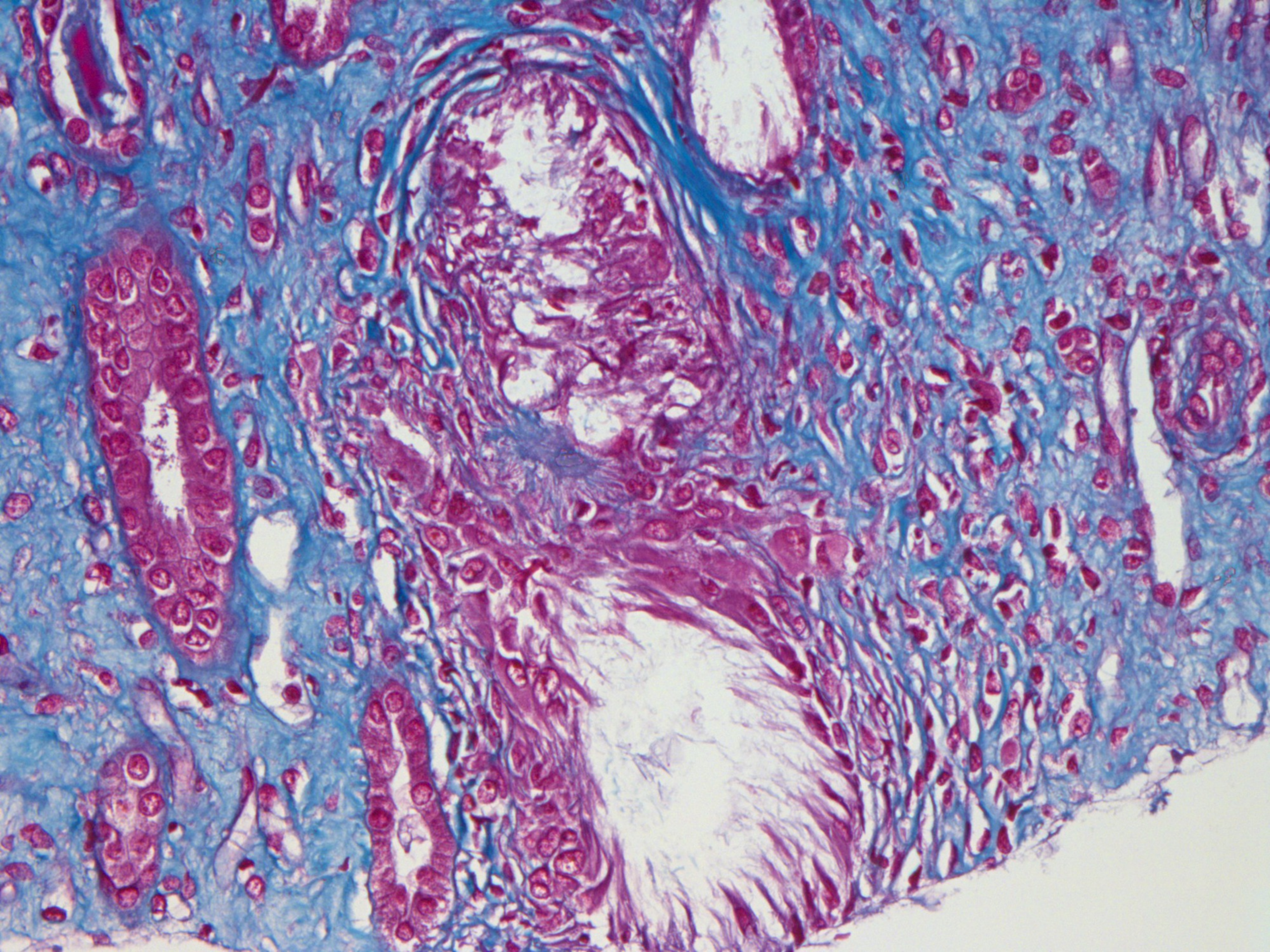
Figure 5: Granulomatous interstitial nephritis in vasculitis (granulomatosis with polyangiitis.) (A) Diffuse granulomatous inflammation, poorly formed associated with a polymorphic inflammation containing a sufficient number of neutrophils (Trichrome's Masson, x100). (B) Differential diagnosis: peri-glomerular granulomatous inflammation in contact with a glomerulus displaying rupture of glomerular capillary loops, fibrinoid necrosis and extracapillary proliferation (crescent) (Masson's Trichrome, x400).

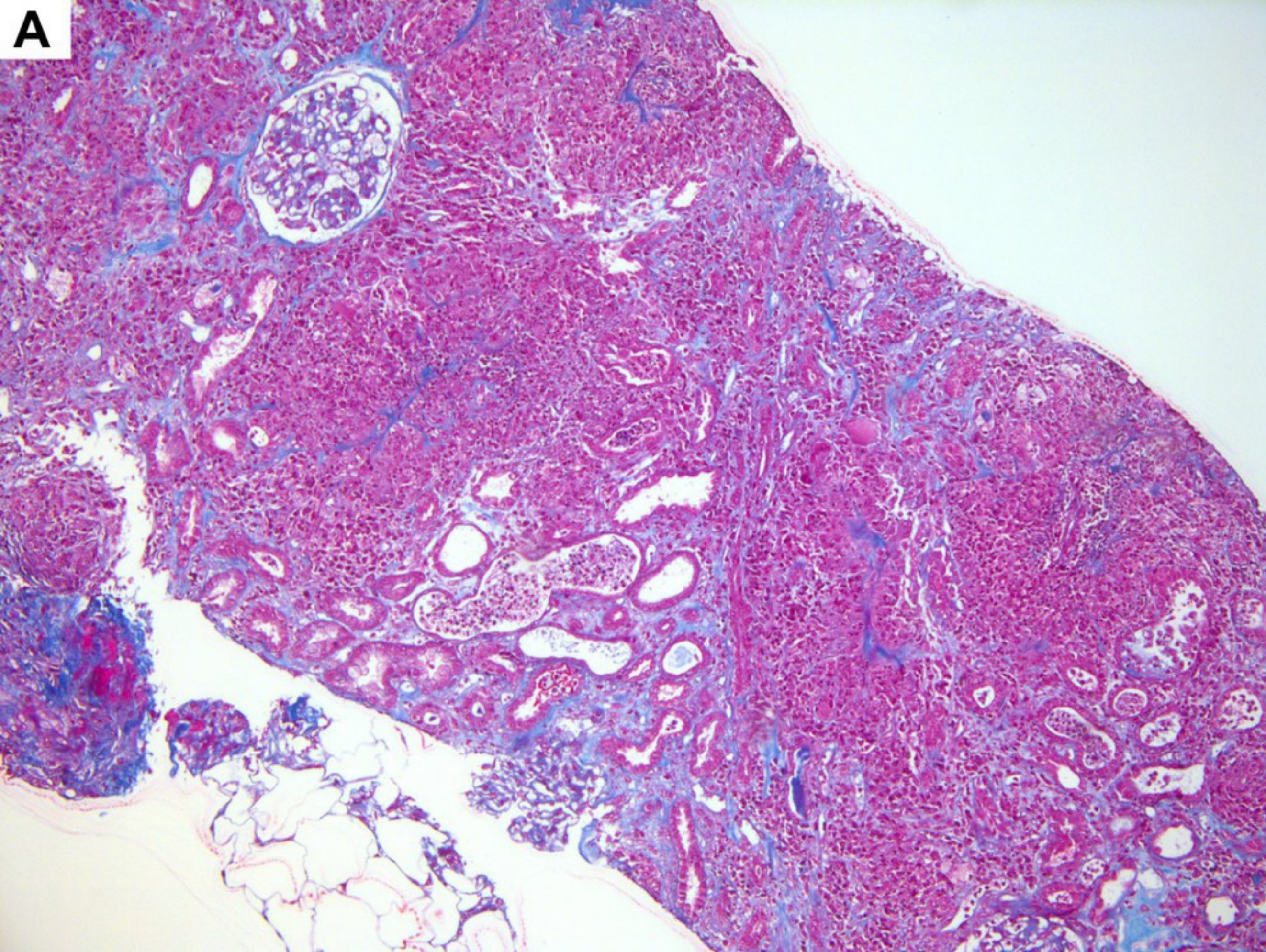
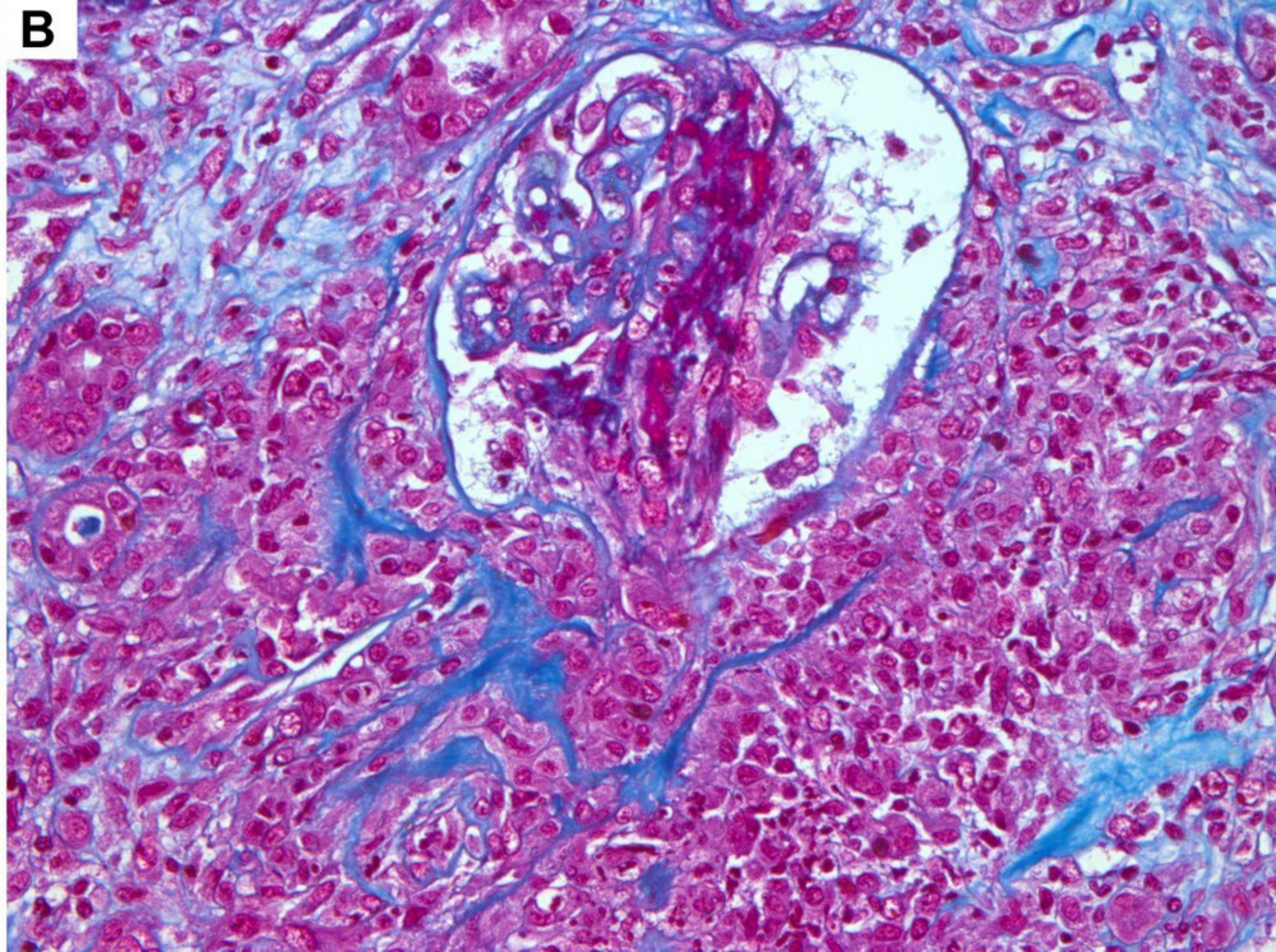
Figure 6: Xanthogranulomatous pyelonephritis and malakoplakia. (A and B) Xanthogranulomatous pyelonephritis characterized by foamy macrophages with some giant cells and numerous lymphocytes and plasma cells (A: HES, B: PAS, x200). (C and D) Malakoplakia characterized by destruction of the renal parenchyma by numerous histiocytes showing eosinophilic granular cytoplasm PAS-positive (C: HES, D: PAS, x200).

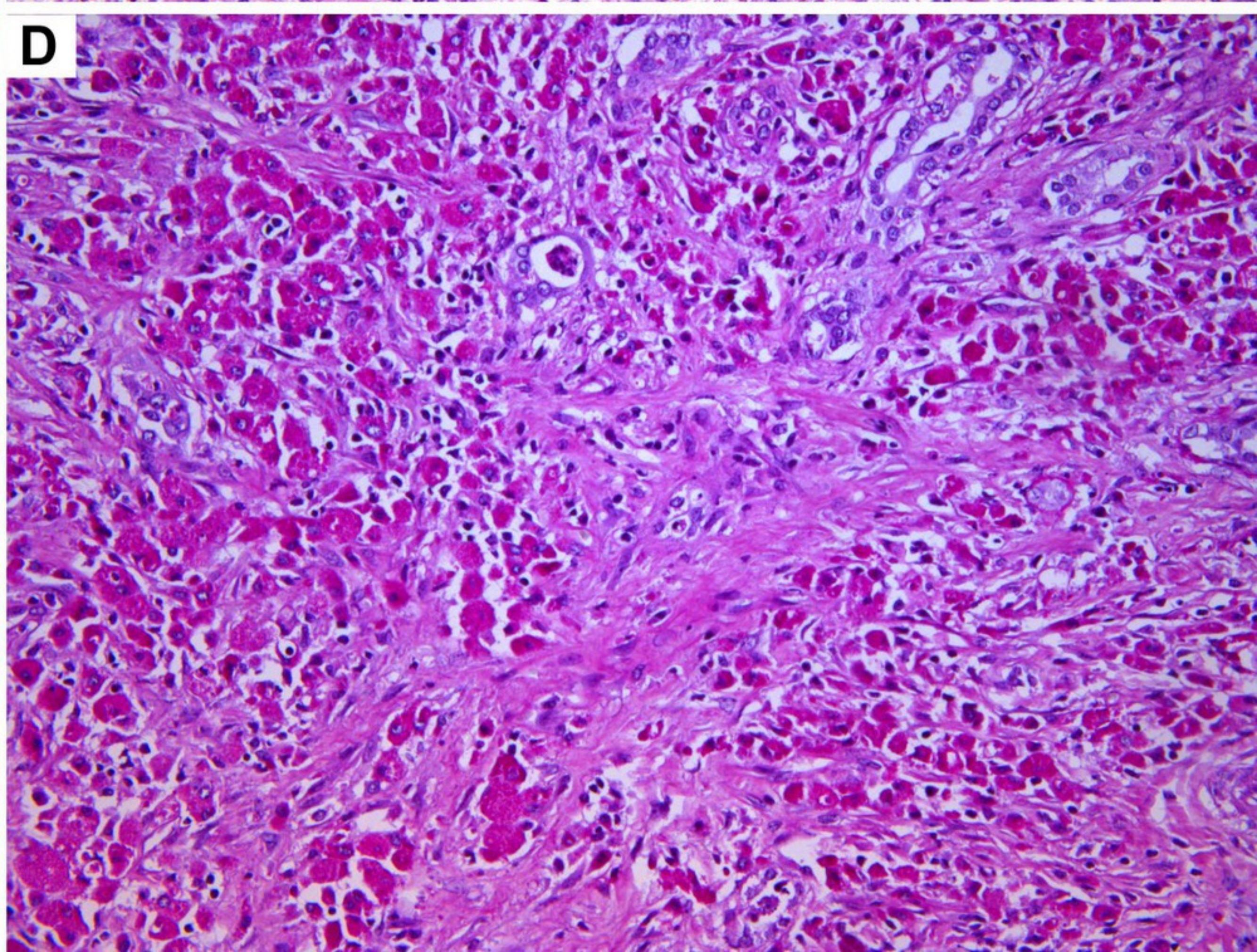
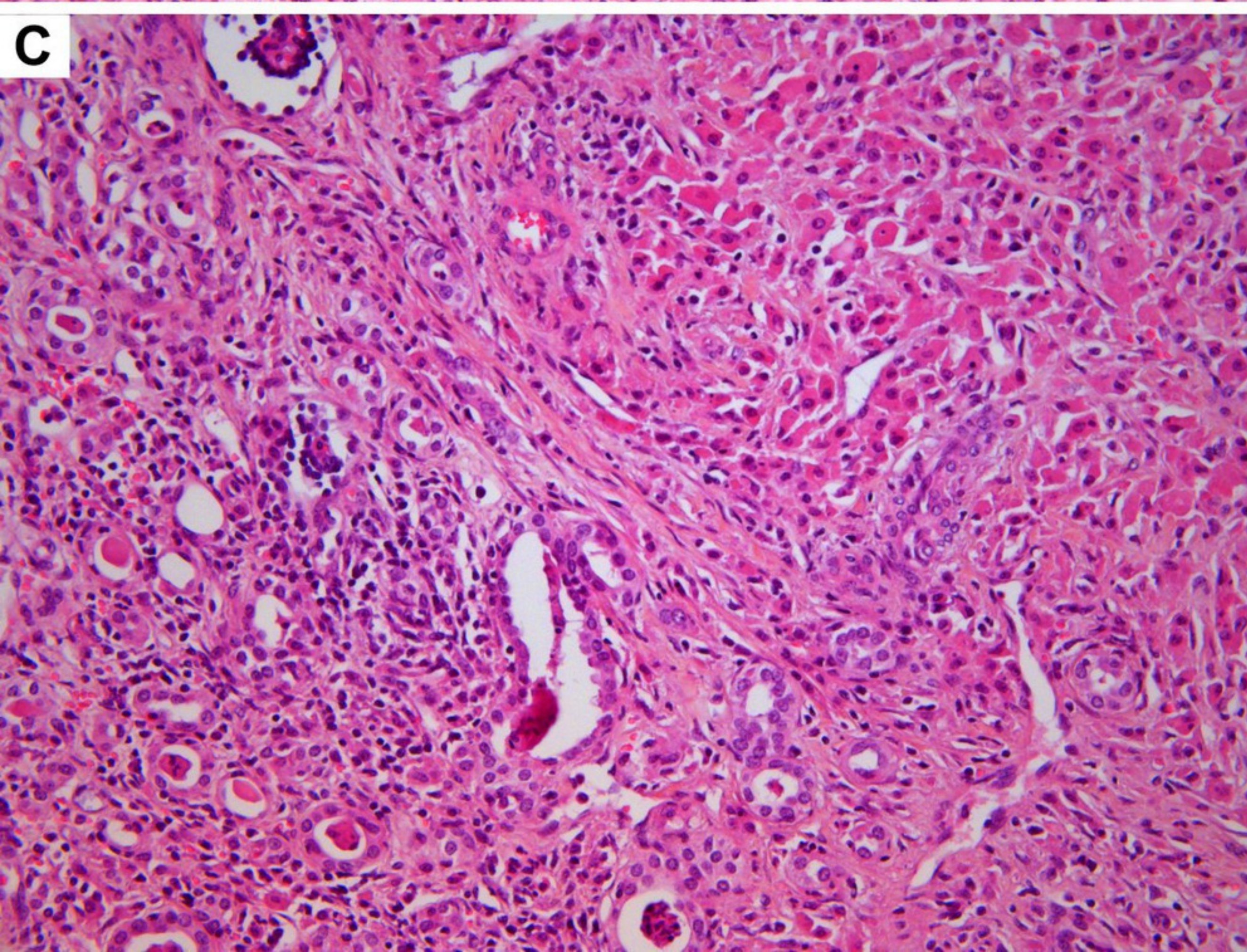
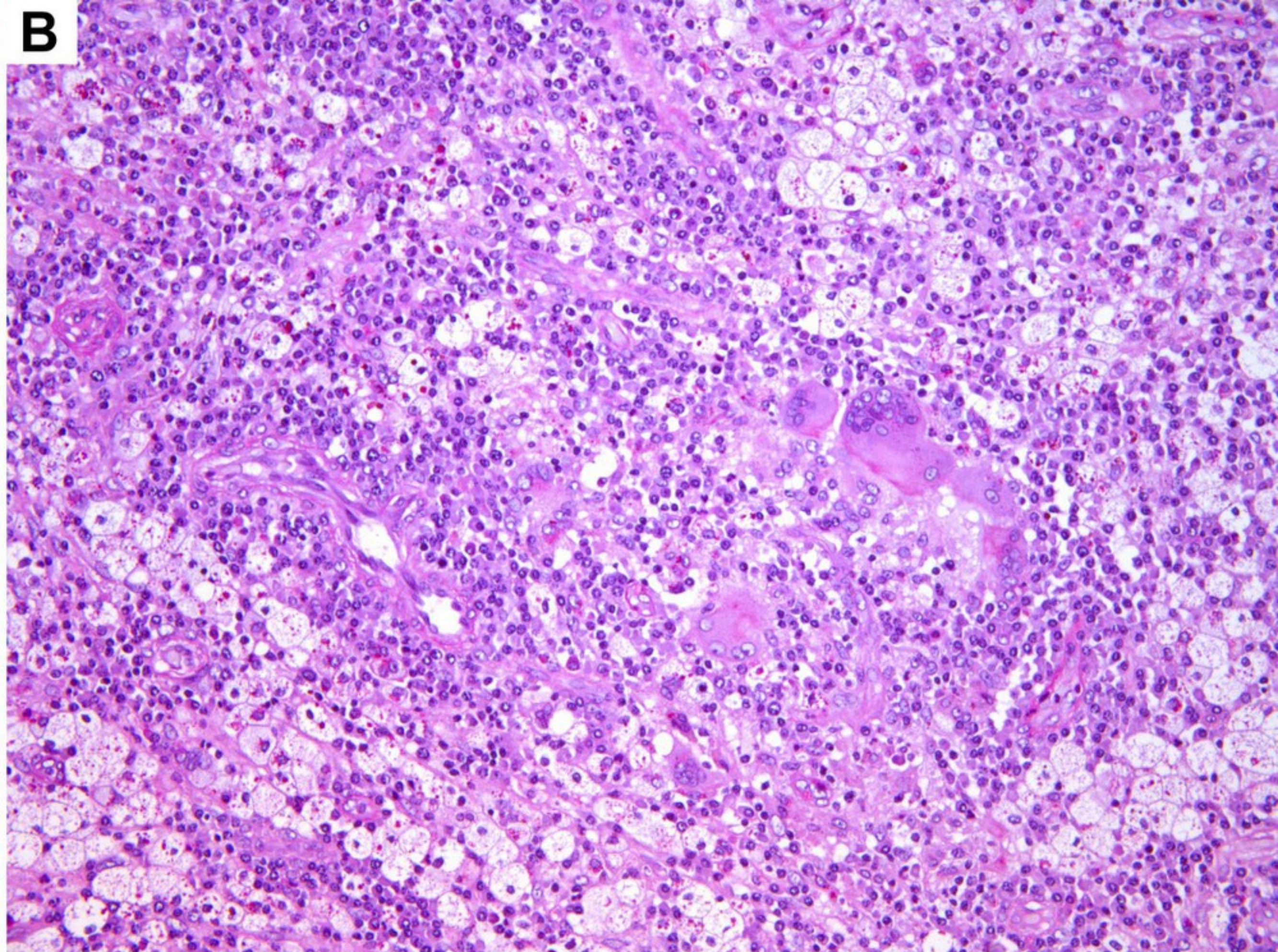
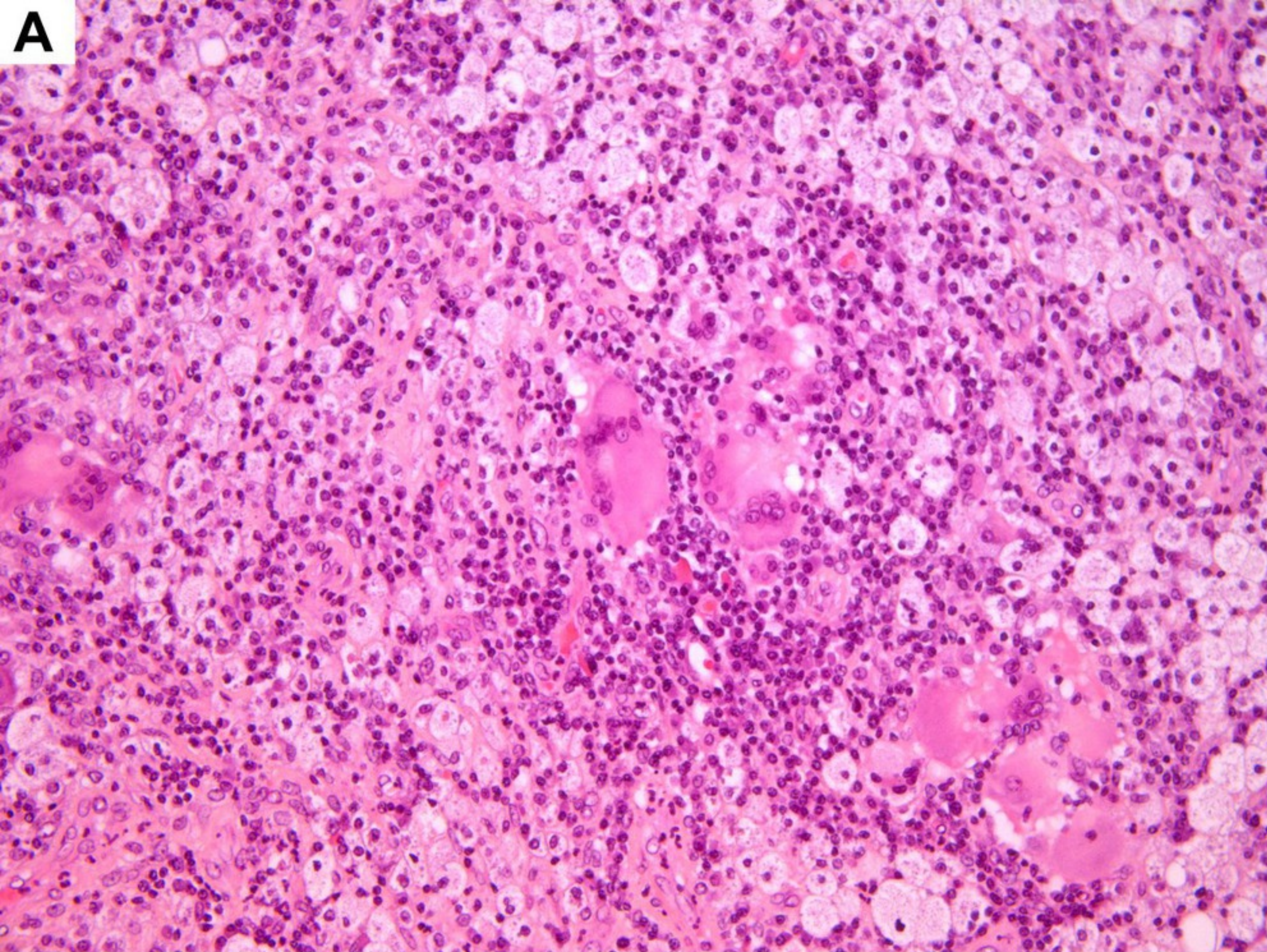


A**B**





A**B**



Etiologies de NIG	Clinique	Histopathologie	Actions
Médicaments β lactames, cotrimoxazole, AINS, antiviraux, phénythoïne, carbamazépine, thiazidique, allopurinol, omeprazole, immunothérapie	IRA et signes systémiques : arthralgies, fièvre, hyperéosinophile	NTIA PNE Granulomes épithélioïdes non nécrosants	Pharmacovigilance
Infections Bactéries : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. leprae</i> , <i>Salmonella typhi</i> . Champignons : Candida, Histoplasma Parasites : <i>Toxoplasma gondii</i> Virus : Epstein-Barr virus	IRC avec leucocyturie stérile Atteinte systémique quasi-constante : localisations pulmonaires, ganglionnaires	NTIC Granulomes épithélioïdes gigan- t cellulaires nécrosants	Coloration de Ziehl- Nielsen Etudes microbiologiques : PCR, culture
Sarcoïdose	IRA et IRC Atteinte pulmonaire et ganglionnaire dans 90% des cas	Granulomes épithélioïdes gigan- t cellulaires non nécrosants Bien formés	Biologie : hyper- calcémie, ECA, TDM thoracique
Cristaux Goutte (urate)	IRC Hyperuricémie chronique	Réaction à corps étrangers tophus goutteux médullaires	Etude en lumière polarisée Coupes congelées
Pyélonéphrite xanthogranulomateuse et malakoplakie	IRC Douleurs lombaire Masse rénale	NTIC Macrophages spumeux Corps de Michaelis Gutmann	Colorations spéciales : PAS, Perls, Von Kossa
Syndrome TINU	IRA patients jeunes Uvéite antérieure bilatérale	Granulomes non nécrosants	Examen ophtalmologique de la chambre ant.
Granulomatose avec polyangéite	IRA Atteinte systémique	Micro abcès et réaction granulomateuse Croissants glomérulaires	ANCA+ Absence de dépôt immun

Tableau : Caractéristiques des principales étiologies des néphrites interstitielles granulomateuses.

Abbréviations : AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ANCA = anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; ant = antérieure ; ECA := enzyme de conversion de l'angiotensine ; IRA = insuffisance rénale aiguë ; IRC= insuffisance rénale chronique ; NTIA = néphrite tubulo-interstitielle aiguë ; NTIC = néphrite tubulo-interstitielle chronique ; PCR = réaction de polymérisation en chaîne ; PNE = polynucléaires éosinophiles ; TINU = néphrite tubulo-interstitielle avec uvéite