

Cas cliniques de néphrologie

Prof B. Ponte et Prof S. De Seigneux

Deux cas cliniques nous sont présentés ce jour.

Cas 1

Femme de 62ans connue pour une hypertension artérielle

Diagnostic oncologique: mélanome malin nodulaire du mollet droit excisé, avec curage ganglionnaire

- CT 4 ans après le diagnostic initial: trois nodules pulmonaires suspects et métastases ganglionnaires
- Immunothérapie adjuvante par Nivolumab 1 x/2 semaines
- Nivolumab: anti-récepteur PD-1 (potentialisation de la réponse T)

Laboratoire de base: Créatinine 57 μ mol/l, GFR 99ml/min/1.73m²

8 mois après le début du traitement, madame développe une insuffisance rénale aiguë de stade KDIGO 2 avec 142 μ mol/l de créatinine.

Son traitement comprend: Nivolumab, Candesartan et inhibiteurs de la pompe à proton... Elle a une tension basse dans un contexte de diarrhées, sans autres plaintes. Elle n'a pas pris d'AINS.

Il y a une réponse partielle au remplissage et à l'arrêt de l'antihypertenseur.

Aux examens, le spot urinaire est inversé, ce qui indique une source pré-rénale à l'insuffisance. (en mmol/l \rightarrow)

- sodium	21
- potassium	57.3
- urée	274
- créatinine	11.2

Le sédiment urinaire n'aide pas beaucoup mais permet d'exclure une composante glomérulaire car il n'y a ni sang ni protéines:

- Leucocytes ++
- Cellules tubulaires rénales ++
- Cylindres hyalins

Après une échographie sans particularité, le diagnostic différentiel se compose comme suit:

- pré-rénale avec composante de nécrose tubulaire aiguë, sur hypovolémie (diarrhées)
- néphrite interstitielle sur nivolumab

Comme la réponse au remplissage n'est que partielle, une biopsie a lieu et montre un Infiltrat dans l'espace interstitiel, plutôt dense, sans granulome, mais qui infiltre et détruit l'espace tubulaire, ce qui est typique de la néphrite.

Diagnostic: Néphrite tubulo-interstitielle lymphohistiocytaire diffuse modérée à importante.

La patiente reçoit alors 3 bolus de Solumédrol et des stéroïdes PO à doses décroissantes. Son traitement d'IPP et de nivolumab est suspendu, car après 10 cycles, l'indication n'était plus aussi forte et elle est à nouveau considérée en rémission.

Evolution

Après 4 mois de traitement, madame a retrouvé sa fonction rénale normale et reste en rémission de son mélanome.

Les néphrites interstitielles

Les néphrites sous immunothérapie ne sont pas des allergies, contrairement aux néphrites sous AINS.

Elles sont stimulées par les checkpoint inhibiteurs, qui augmentent la réponse des lymphocytes T. Il y a plusieurs voies possibles:

- Sur-stimulation provoque une inflammation avec une réponse hors cible.
- Le lymphocyte T cible des auto-antigènes qui sont partagés par le rein et la tumeur.
- Stimulation d'une néphrite causée par d'autres médicaments: IPP, AINS, antibiotiques

La patiente fait probablement une néphrite aux IPP stimulée par les checkpoint inhibiteurs.

Une étude sur 429 patients sous checkpoint inhibiteurs montre que 3-5% ont une atteinte rénale aiguë.

Les facteurs de risque sont: fonction rénale basse, cancer génito-urinaire, exposition aux IPP, traitement par immunothérapie combinée.

La médiane de survenue est de 16 semaines. Plus de 50% des patients ont une atteinte extra-rénale (Colite, Rash...), ce qui facilite le diagnostic dans ce cas.

Après biopsie, 80% des patients présentent une néphrite interstitielle et 20% ont un diagnostic alternatif.

Dans la moitié des cas, il y a un autre médicament en cause, souvent ce sont les IPP et souvent leur indication est peu claire.

La présentation est "nue": pas de leucocytes, de sang ou de protéines dans les urines, ni d'éosinophiles.

Il n'y a pas de guideline, mais les stéroïdes semblent être le traitement le plus efficace. Ils sont suffisants pour la plupart des patients de la série (85%). 5% ont besoin d'un autre immunosuppresseur.

Dans la série, 121/429 ont repris le traitement et seuls 16% d'entre eux ont refait une néphrite. Le traitement par stéroïdes présente alors 60% de réponse. Le pronostic diminue car l'immunothérapie est stoppée.

A retenir

- ↑ créatinine lors d'immunothérapie: penser à la néphrite interstitielle! (NTIA)
- Biopsie si atteinte d'organe extra-rénale ou doute
- traitement par stéroïdes
- IPP et AINS à éviter dans cette population

Cas 2

Patiente de 20 ans avec hématurie macroscopique après une angine il y a deux semaines. A la bandelette, il y a deux croix de sang, mais c'est tout. Elle n'a pas ses règles actuellement...

La bandelette est très sensible mais peu spécifique pour le sang: si c'est positif, il y a de l'hème. Mais cela pourrait provenir d'une hémolyse, de la myoglobine, de bactéries avec activité peroxydase.... Il faut donc confirmer le nombre de GR par cytométrie.

Pour cette patiente, il y a 70 GR par microL d'urine (hématurie si > 26).

Au microscope optique, les GR sont glomérulaires: dysmorphiques, en cylindres, en "oreilles de mickey"...

Dans les formes non-glomérulaires les GR sont isomorphes. Si l'hématurie est très importante, il peut être difficile de faire la différence entre les deux.

Bien vérifier que le laboratoire possède un microscope optique.

La créatinine est à 60 $\mu\text{mol/l}$

Il faut orienter le bilan selon l'âge (tumoral?), les facteurs de risque et la protéinurie...

Hématurie glomérulaire isolée

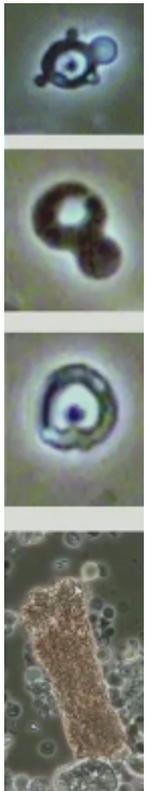
Le plus souvent, c'est une pathologie bénigne. La néphropathie à IgA représente > 50% des cas. Il y a aussi les anomalies du collagène (syndrome d'Alport, maladie des membranes fines) et les autres atteintes glomérulaires ...

Si il n'y a pas d'atteinte rénale ni de protéinurie, pas besoin de faire un autre bilan car le pronostic est bon. Un suivi annuel de la tension artérielle, de l'albuminurie et de la créatinine est suffisant.

En présence de facteurs de gravité comme: protéinurie, insuffisance rénale chronique ou rapidement progressive, hypertension ou un signe évoquant une maladie systémique, il faut demander un avis néphrologique.

La patiente revient trois mois plus tard avec un nouvel épisode d'hématurie macroscopique, également après une infection des voies respiratoires.

Cette fois il y a 4+ de protéines sur la bandelette et la créatinine est à 90 $\mu\text{mol/l}$.



Le spot urinaire permet de quantifier la protéinurie en utilisant le rapport des protéines dans les urines sur la créatinine dans les urines. Il faut convertir les unités: 1 g/L = 8.84 mmol/l.

On peut convertir en arrondissant à 10 pour obtenir la règle empirique suivante:

$$\frac{\text{Protéines urinaires [g/l]}}{\text{Créatinine urinaire [mmol/l]}} \times 10 = \text{protéinurie [g/24h]}$$

Nb: Si les protéines urinaires sont fournies en mg/l, la protéinurie/24h est également en mg/l! ([Medcalc](#) est notre ami...mais il faut convertir 1 mmol = 1000 µmol)

Pour la patiente, il y a:

$$\frac{4.01 \text{ [g/l]}}{20.7 \text{ [mmol/l]}} \times 8.8 = 1.7 \text{ [g/24h]} \text{ ce qui est une protéinurie significative.}$$

Il faut à présent catégoriser la protéinurie en utilisant le rapport: $\frac{\text{albuminurie [mg]}}{\text{protéinurie [g]}}$

- > 60% (soit > 0.6mg/g) c'est une protéinurie glomérulaire
- < 40% c'est non glomérulaire:
 - soit tubulaire: nécrose tubulaire aiguë , néphrite interstitielle
 - soit de surcharge: myélome (chaînes légères dans les urines)

Nb: résultats perturbés par un exercice physique, de la fièvre ou des menstruations.

Chez la patiente, le rapport est à 82%. L'origine est clairement glomérulaire.

La protéinurie et l'atteinte rénale sont des signaux d'alarme pour une pathologie de type glomérulonéphrite, vasculite ou autre et il faut considérer une biopsie.

Le bilan complémentaire à faire:

- viral: HIV, HBV, HCV
- Immunologique: exclure lupus, ANCA, anticardiolipines, maladies du complément...
- ± biopsie rénale

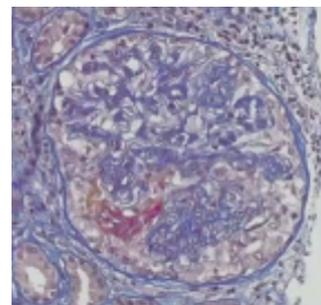
Le bilan viral et immunologique est négatif mais la patiente revient une semaine plus tard avec une grosse fatigue...sa créatinine est montée à 500 µmol et des cylindres sont visibles au sédiment...

La biopsie montre une nécrose fibrinoïde dans les glomérules: croissant rouge qui traduit la prolifération cellulaire

C'est une glomérulonéphrite extracapillaire nécrosante et l'immunofixation pose le diagnostic avec des dépôts d'IgA.

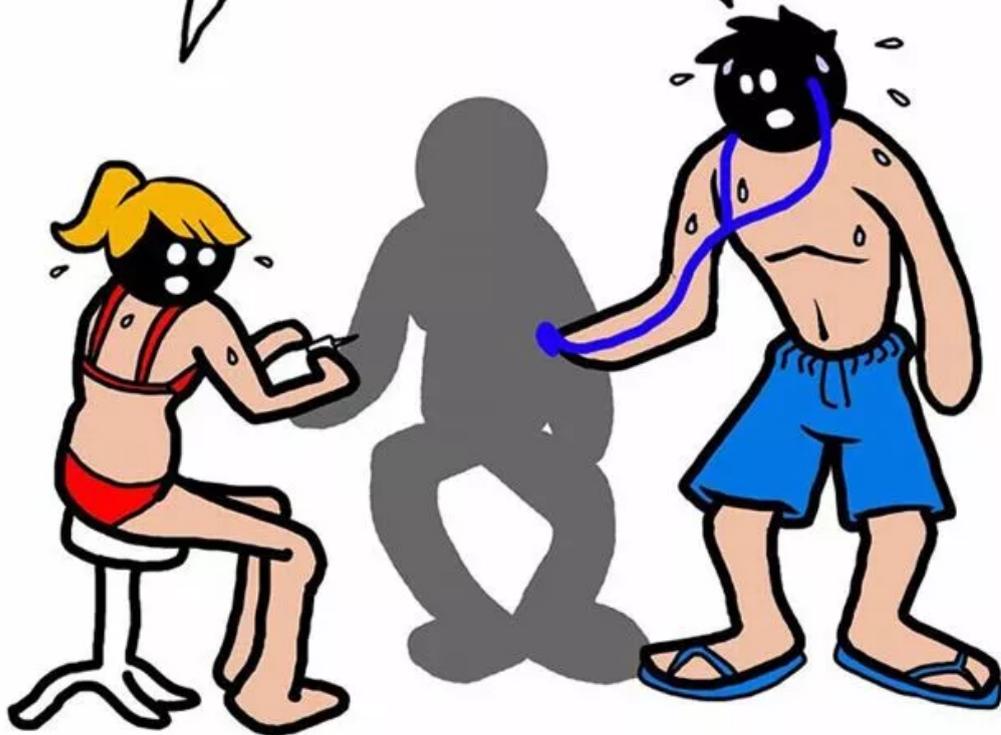
La patiente présentait donc une néphropathie à IgA qui a été aggravée en glomérulonéphrite rapidement progressive par l'infection des voies respiratoires...

Un cas peut donc en cacher un autre, bien que ce ne soit pas la norme! Importance du suivi annuel de l'hématurie glomérulaire isolée...



36° à l'hôpital

Au moins on a l'impression
d'être en vacances...



et ça a permis de répondre à la plus grande question
de l'univers, de la vie et du reste :
non, les infirmières ne sont pas nues sous leurs blouses...

@VieDeCarabin