

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

**FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LES NÉPHROPATHIES  
TUBULO-INTERSTITIELLES AIGUES:  
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE NÉPHROLOGIE DU CHU HASSAN -II DE FES**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**

**Docteur OUZINE JALAL EDDINE  
Né le 05/01/ 1991 A Mèknes (MAROC)**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**OPTION : NÉPHROLOGIE**

**Sous la direction du Professeur : Tarik SQALLI HOUSSAINI**

**Session Juin 2023**

# Dédicaces

*Aux deux êtres qui me sont les plus chers , Je ne vous remercierai jamais assez pour ce que vous avez fait pour moi ,pour vos sacrifices, vos efforts ininterrompus ,votre patience ,votre investissement morale et matériel, votre compréhension .votre soutien inconditionnel et vos conseil m'ont permis de mettre toutes les chances de mon cote pour Atteindre mes objectifs dans les meilleures conditions .Je Vous exprime mon amour et ma reconnaissance du fond du cœur.*

*A ma sœur oumaima Je te remercie pour ton affection et je te souhaite tout le bonheur du monde .Puisse Dieu comble ta vie de réussite et d'excellence.*

# Remerciements

*A mon maître Professeur Tarik Sqalli Houssaini Chef du service de  
néphrologie*

*CHU Hassan II, Fès*

*Je tiens à vous remercier*

*cher Maître pour votre grande bienveillance, votre écoute  
permanente et votre disponibilité. Nous avons eu la chance et le privilège de  
travailler sous votre direction, de  
profiter de votre culture scientifique, vos compétences  
professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent  
l'admiration et le respect.*

*, Cher Maître, veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma  
haute Considération et mon profond respect pour avoir guidé les premiers  
pas de ma carrière.*

*Au Professeur Nadia Kabbali Professeur agrégée du service de néphrologie*

*CHU Hassan II, Fès*

*Maître, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect. Veuillez trouver ici, l'assurance de ma reconnaissance et ma profonde admiration.*

*Au Professeur Basmat Amal Chouhani Professeur  
agrégé du service de néphrologie CHU Hassan II, Fès*

*Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité  
m'ont toujours impressionnée et sont pour moi un idéal à atteindre. Je vous  
souhaite un parcours plein d'excellence.*

*Au Professeur Ghita El Bardai Professeur agrégée du service de néphrologie  
CHU Hassan II, Fès*

*vos parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme  
et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent  
une grande admiration et un profond respect.*

# PLAN

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>11</b>
<b>- INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>- RAPPEL</b> .....	<b>14</b>
1. Épidémiologie.....	15
2. Physiopathologie .....	15
3. Tableau clinique et biologique .....	16
4. Histologie.....	19
5. Étiologies .....	19
6. Pronostic .....	23
<b>- MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>33</b>
I. Période, lieu et type d'évolution .....	34
II. Critères d'inclusion /exclusion.....	34
III. Paramètres étudiés .....	34
IV. Analyse statistique .....	35
<b>- RESULTATS</b> .....	<b>36</b>
1. prévalence.....	37
2. âge.....	37
3. sexe .....	39
4. comorbidités .....	39
5. motif d'admission.....	39
6. les données clinique et biologique .....	40
7. paramètres histologique .....	42
8. modalités thérapeutiques .....	43
9.évolution .....	44
<b>- DISCUSSION</b> .....	<b>46</b>
<b>- CONCLUSION</b> .....	<b>52</b>
<b>- RESUME</b> .....	<b>54</b>
<b>- REFERENCES</b> .....	<b>58</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	: anticorps anti-nucléaire
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATB	: antibiotiques
BAV	: baisse de l'acuité visuelle
CO	: corticothérapie
GEM	: glomérulonéphrite extra-membraneuse
IF	: immunofluorescence
IL1	: interleukine 1
IL4	: interleukine 4
IR	: insuffisance rénale
IRA	: insuffisance rénale aigue
IRC	: insuffisance rénale chronique
LLC	: leucémie lymphoïde chronique
MBG	: membrane basale glomérulaire
NIC	: nephrite interstitielle chronique
NTIA	: néphropathie tubulo-interstitielles aiguës
PAN	: périartérite noueuse
TBM	: membrane basale tubulaire
TINU	: néphropathie tubulo-interstitielle et uvéite
TNF	: facteur de nécrose tumorale

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : comparaison de deux groupes sur le plan clinico-biologiques

Tableau 2 : comparaison des 2 groupes en fonction des paramètres histologiques

Tableau 3 : comparaison des modalités thérapeutiques entre les deux groupes

Tableau 4 : facteurs liés au pronostic rénal en analyse uni-varié

Tableau 5 : comparaison du taux de récupération rénale entre les différentes études publiées

Tableau 6 : comparaison des résultats des différentes études sur la néphrite tubulo-interstitielle

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Rash cutané dans le cadre d'une réaction immuno-allergique à la méthicilline, avec NIA
- Figure 2 : Cylindre leucocytaire au cours d'une NIA
- Figure 3 : Eosinophilurie dans le cadre d'une NIA immuno-allergique
- Figure 4 : NIA immuno-allergique à la méthicilline : infiltrat inflammatoire péritubulaire
- Figure 5 : NIA induite par la méthicilline, présence d'éosinophiles dans le rein orientant vers l'origine immuno-allergique
- Figure 6: Tubulite au cours d'une NIA immuno-allergique
- Figure 7 : Organisation de l'inflammation interstitielle en granulomes : penser aux causes infectieuses et médicamenteuses.
- Figure 8 : Dépôts linéaires d'anticorps anti-TBM
- Figure 9: Répartition des patients selon l'âge
- Figure 10 : Comparaison des 2 groupes en fonction du motif d'admission
- Figure 11: Comparaison clinico-biologique entre les 2 groupes
- Figure 12 : Comparaison du délai moyen entre IRA-PBR (jours) entre les deux groupes
- Figure 13 : schéma d'évolution générale de nos patients

# INTRODUCTION

Les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës (NTIA) représentent une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë, dont la prévalence est probablement sous-estimée. La NTIA est définie par la présence de lésions histologiques touchant uniquement l'interstitium du parenchyme rénal et les tubules, proximaux ou distaux, qui sont présents en son sein. Ces lésions, associant une infiltration inflammatoire locale, un œdème interstitiel, mais aussi parfois des lésions cellulaires des structures tubulaires, se traduisent par une détérioration aiguë de la fonction rénale.

Il s'agit souvent de pathologies peu bruyantes, évoluant à bas bruit et pouvant évoluer vers la néphropathie interstitielle chronique.

Le but de ce travail était de déterminer les facteurs pronostiques de l'évolution rénale après 3 mois.

# RAPPEL

## 1. Épidémiologie :

L'incidence précise de cette pathologie est difficile à préciser. Si on se fonde sur des Séries rétrospectives de biopsies rénales, on note que le diagnostic de NTIA est Retenu dans 1 à 5 % des examens Histologiques rénaux tout venant et dans 10 à 35% des biopsies réalisées dans un Contexte d'insuffisance rénale aiguë [1].

## 2. Physiopathologie :

Le mécanisme immunitaire intervient dans la pathogenèse de la NIA induite par les Médicaments. Les médicaments agissent comme des haptènes qui se lient aux Composants cytoplasmiques ou extracellulaires des cellules tubulaires pendant la Sécrétion et génèrent une réponse immunitaire de l'hôte. Dans le sérum de certains Patients, les taux d'IgE sont élevés, ce qui suggère une réaction d'hypersensibilité de Type 1. Dans d'autres cas, la période de latence entre l'exposition au médicament et L'apparition d'une éruption cutanée, d'une éosinophilie et la présence de tests Cutanés positifs aux médicaments suggèrent une réaction d'hypersensibilité de type IV à médiation cellulaire.

La physiopathologie exacte de l'infection associée à la NIA n'est pas encore claire, Bien que certains mécanismes soient proposés. Certains antigènes microbiens Peuvent se déposer dans l'interstitium (antigène planté) et imiter un antigène Normalement présent dans la membrane basale tubulaire, induisant une réponse Immunitaire dirigée contre cet antigène. En outre, les effets cytopathiques directs du Micro-organisme ou l'inflammation médiée par les cytokines peuvent expliquer les lésions rénales [2][3].

Comme indiqué ci-dessus, les anticorps anti-TBM sont impliqués dans la Pathogenèse de la maladie anti-TBM. Les anticorps anti-TBM sont dirigés contre L'antigène de la néphrite tubulo-interstitielle, en particulier dans la membrane basale Tubulaire proximale du rein (TBM).

La pathogenèse de la TINU est probablement multifactorielle. La présence Omniprésente d'un infiltrat interstitiel à prédominance lymphocytaire et monocytaire Dans les biopsies rénales et l'association avec des sous-types HLA spécifiques Confirment le rôle de l'immunité cellulaire. Plus précisément, une réaction de type Hypersensibilité retardée médiée par l'axe TH1/TH17 des cellules auxiliaires T est impliquée dans la pathogenèse du syndrome TINU [4][5][6][7].

- Les macrophages, les lymphocytes et des cellules tubulaires activées produisent Plusieurs facteurs de croissance ou de cytokines (TNF, TGF, Il1, Il4) qui stimulent Les fibroblastes et la production de matrice extracellulaire ⇒ activation des Processus Fibrosant avec une atteinte irréversible de la fonction rénale

### **3. Tableau clinique et biologique :**

Présentation caractéristique : IRA (augmentation rapide de la concentration de Créatinine plasmatique dans les jours ou les semaines suivant l'agent causal). La fièvre est retrouvée dans la plupart des cas et parfois un rash cutané.



Figure1 : Rash cutané dans le cadre d'une réaction immuno-allergique à la méthicilline, avec NIA

Sédiment urinaire actif : une leucocyturie, des cylindres leucocytaires, parfois une Hématurie.

L'éosinophilie et l'éosinophilurie (coloration de Hansel) sont fréquentes mais Inconstantes.

Les autres circonstances dans lesquelles une éosinophilurie peut être retrouvée sont Les prostatites, les glomérulonéphrites rapidement progressives, le cancer de la Vessie, ces Affections ayant habituellement une présentation clinique très différente.

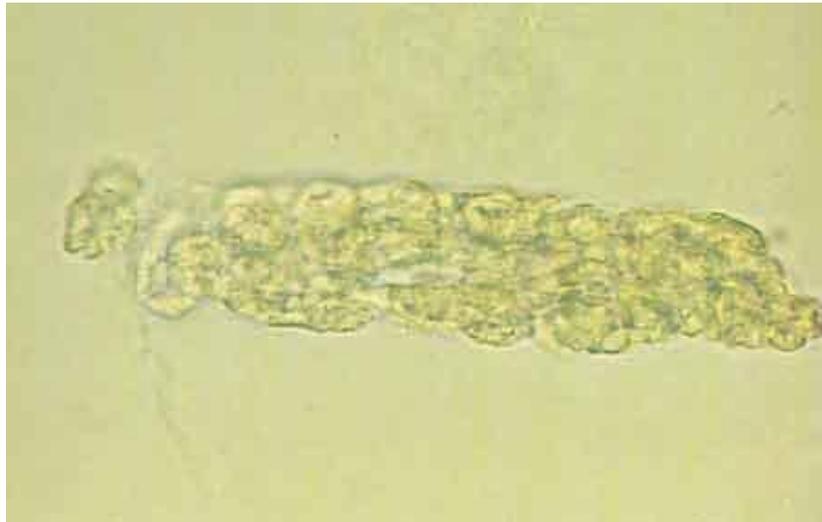


Figure 2 : Cylindre leucocytaire au cours d'une NIA

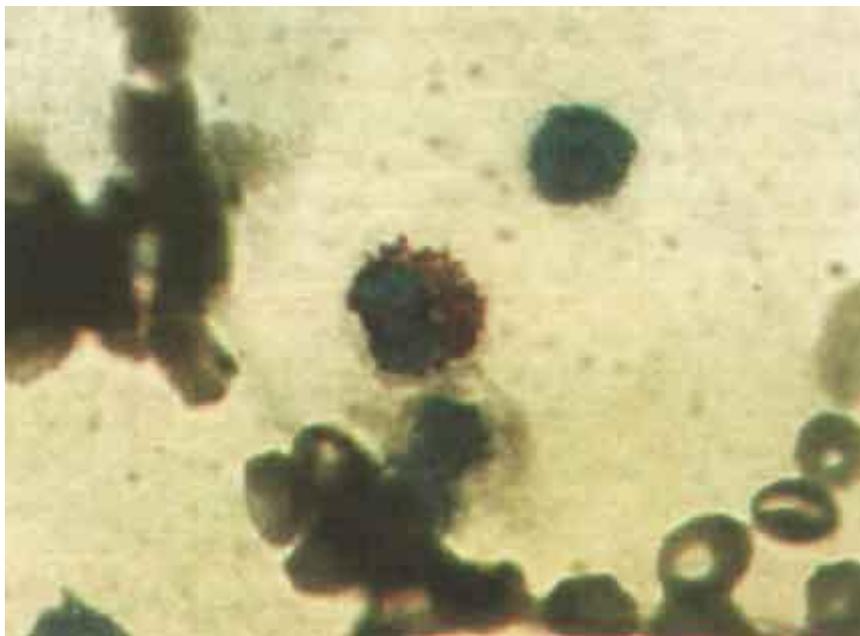


Figure 3 : Eosinophilurie dans le cadre d'une NIA immuno-allergique

Protéinurie est habituellement de faible abondance, inférieure à 1 g/jour chez la Plupart des patients.

L'excrétion fractionnelle de sodium est habituellement supérieure à 1 %, suggestive De lésions tubulaires associées. Parfois, peuvent être observés des signes de Dysfonction tubulaire comme un syndrome de Fanconi ou une acidose tubulaire, Mais ces signes sont moins fréquents qu'au cours des néphropathies interstitielles Chroniques.

#### 4. L'imagerie rénale :

L'échographie retrouve 2 reins de taille normale ou légèrement augmentée avec une Augmentation de l'échogénicité corticale comparable ou supérieure à celle du foie.

La scintigraphie au gallium reste controversée. Typiquement, les patients ayant une Néphropathie interstitielle aiguë ont une captation bilatérale diffuse intense parallèle À l'infiltrat inflammatoire interstitiel. Inversement, la scintigraphie au gallium est Presque toujours négative au cours de la nécrose tubulaire aiguë qui représente le Principal diagnostic différentiel.

#### 5. Histologie :

Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur l'atteinte histologique observée Sur la biopsie rénale qui doit donc être d'indication large.

Signes histologiques :

- Œdème interstitiel
- Infiltrat interstitiel marqué, prédominant au niveau de la jonction cortico-médullaire et entourant les tubules.

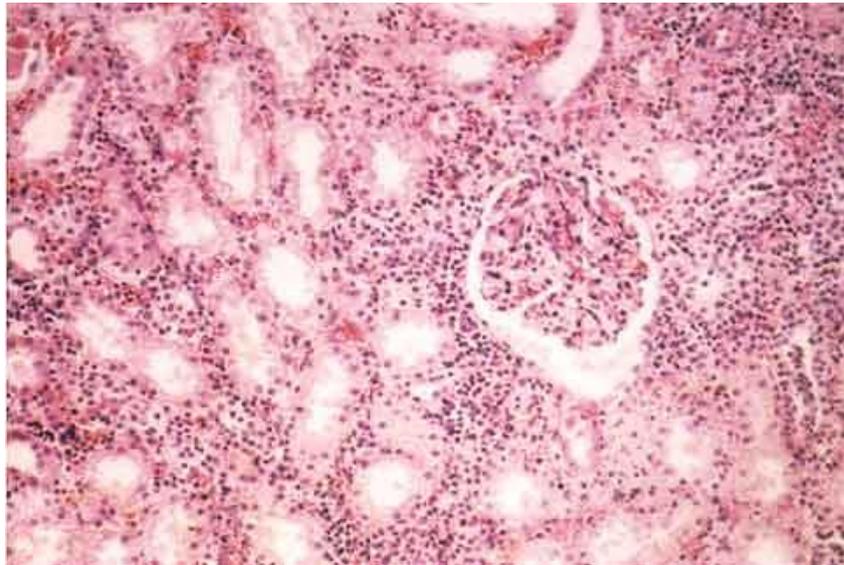


Figure 4 : NIA immuno-allergique à la méthicilline : infiltrat inflammatoire péritubulaire

La présence d'éosinophiles volontiers regroupés en petits foyers voire en micro-abcès éosinophiliques est assez suggestive d'une cause médicamenteuse, bien que leur absence n'exclue pas cette étiologie.

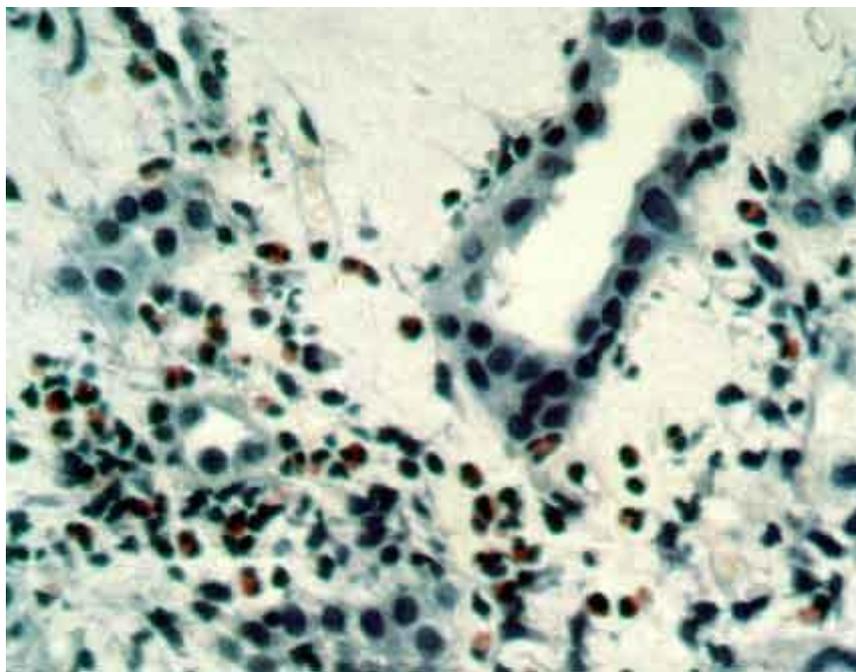


Figure 5 : NIA induite par la méthicilline, présence d'éosinophiles dans le rein orientant vers l'origine immuno-allergique

L'existence d'une tubulite avec l'invasion lymphocytaire des tubules est également En faveur d'une étiologie médicamenteuse. Les lésions tubulaires épithéliales sont Variables mais une nécrose tubulaire extensive est rare.

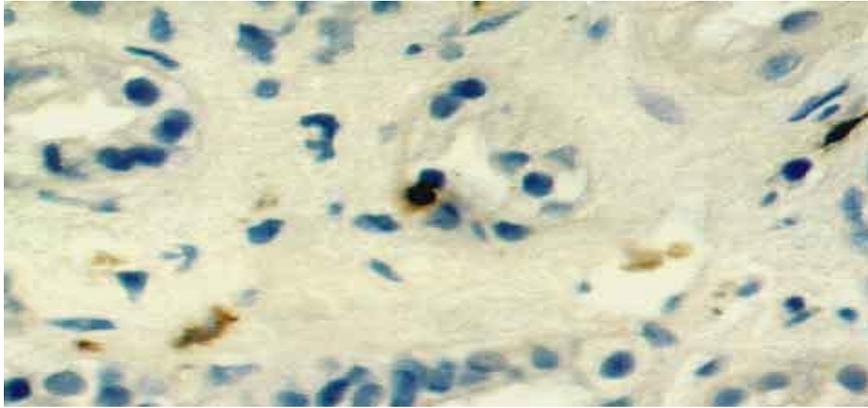


Figure 6: Tubulite au cours d'une NIA immuno-allergique

La présence de granulomes interstitiels est habituellement suggestive de réactions Immunoallergiques à un médicament, mais doit faire évoquer une sarcoïdose, une Tuberculose ou une lèpre dans le contexte approprié.

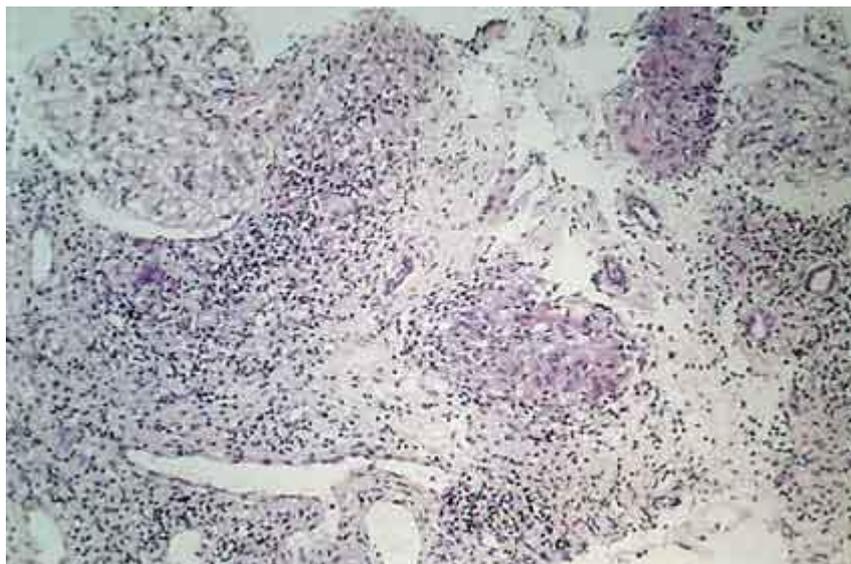


Figure 7 : Organisation de l'inflammation interstitielle en granulomes : penser aux causes infectieuses et médicamenteuses.

Des dépôts linéaires d'IgG ou d'IgM sur le long de la membrane basale tubulaire, Sont observés plus rarement, et pratiquement toujours au cours de NIA Médicamenteuses (un aspect similaire peut être observé au cours de la néphropathie Lupique mais dans le contexte clinique est très différent). Les glomérules sont Habituellement intacts.

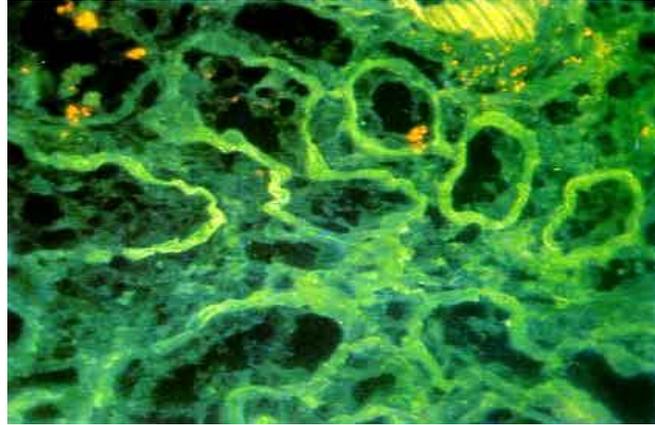


Figure 8 : Dépôts linéaires d'anticorps anti-TBM

## **6. Etiologies :**

Les causes des NIA sont très nombreuses et peuvent être schématiquement Regroupées en 4 catégories : Immunoallergiques, infectieuses, associées à une Maladie systémique dysimmunitaire ou néoplasique.

### **A. Les NIA médicamenteuses : les plus fréquentes.**

Les NIA médicamenteuses sont aujourd'hui responsables de 1-8% d'IRA Parenchymateuses et de 85% des NIA. Les médicaments les plus souvent mis en Cause sont les ATB (pénicilline et dérivés, céphalosporines, rifampicine), les AINS, Les anticonvulsivants, les sulfamides, les fluoroquinolones.

#### **1- Physiopathologie :**

3 types de réactions immunes à l'origine des NIA médicamenteuses :

- Hypersensibilité retardée impliquant LT helper CD4 dont témoigne la présence des Granulomes épithélioïdes à l'histologie rénale : immunité cellulaire.
- Hypersensibilité immédiate type I médiée par l'AC dont témoigne la présence des Plasmocytes dans l'interstitium rénal, les IgE et les éosinophiles sanguins ou Urinaires : immunité humorale.
- Production d'AC anti membrane basale tubulaire (allergie à la méthicilline) : Immunité humorale.

#### **2- Manifestations clinico-biologiques et histologiques :**

- Le délai de survenue des symptômes après l'introduction du nouveau traitement Est très variable, de 3 à 5 jrs seulement lors d'une réexposition, jusqu'à plusieurs Semaines après une 1<sup>ère</sup> exposition. Cette période de latence peut être

de 1 jr (Rifampicine) et jusqu'à 18 mois (AINS).

- Le mode d'administration du médicament, la durée et les doses prescrites (en dehors de quelques cas) n'interviennent pas dans la survenue de la NTI aiguë.
- Les manifestations extrarénales qui sont souvent nettes : Fièvre, rash cutané, Arthralgies, atteinte hépatique, éosinophilie sanguine, éosinophilurie et la notion d'une intolérance préalable aux médicaments.
- En fait, Le diagnostic de présomption doit être évoqué devant l'association d'une IRA oligurique ou non, d'exposition médicamenteuse, et des signes de réaction Allergique systémique.
- Seule, la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic, elle est particulièrement Nécessaire dans : les cas incertains, l'absence d'amélioration ou progression de L'insuffisance rénale malgré l'arrêt du traitement. Elle peut fournir quelques Éléments d'orientation : Présence de polynucléaires éosinophiles, de granulomes avec cellules géantes sans Caséum, IF est en règle négative (Dans quelques cas de NIA liée à la méthicilline, Une fixation d'IgG le long des basales tubulaires a été observée).
- Les patients reçoivent souvent plusieurs médicaments simultanément et ainsi Plusieurs médicaments sont incriminés comme agent étiologique d'une NIA. Selon L'importance des médicaments pour le traitement ultérieur, un test de transformation Lymphocytaire (TTL) peut être effectué dans un laboratoire spécialisé pour identifier Le médicament responsable.

### **3- Les médicaments plus souvent responsables :**

- **Méthicilline** (Pénicilline M) : La NIA engendrée n'est pas dose dépendante, la Récidive ou l'exacerbation peuvent survenir lors d'une seconde exposition aux Mêmes agents ou à un médicament chimiquement proche. Actuellement n'est plus Beaucoup utilisée (Cloxacilline).
- **AINS** : Fénoprofène +++, suivi par l'ibuprofène, l'indométacine et le piroxicam....
- **Antibiotiques** : les pénicillines A, les céphalosporines, la rifampicine, la Ciprofloxacine et probablement à un degré moindre les autres quinolones. Après une Réaction allergique à l'une de bétalactamines, il est préférable de contre indiqué Toutes les molécules de cette classe thérapeutique.
- **Diurétiques** : les sulfonamides (incluant le furosémide, le bumétanide, les Diurétiques thiazidiques).
- **Oméprazole** : semble incriminé dans un nombre croissant (prescription de plus en plus large).
- **Autres** : la cimétidine, l'allopurinol, la phénytoïne, les 5-aminosalicylates (Mésalamine).

**4- Diagnostic différentiel** : devant une IR après exposition médicamenteuse, doit se Faire principalement :

- Une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse.
- Une nécrose tubulaire aiguë secondaire :
  - ✓ Une hypotension lors d'état de choc septique ou autre.
  - ✓ Une action toxique directe (aminoglycoside, cisplatine, amphotéricine ou Vancomycine).

## **5- Evolution :**

- La plupart des patients récupèrent complètement après l'arrêt du médicament Responsable.
- L'IR se corrige en six semaines en moyenne. Le degré de récupération dépend Néanmoins de la durée d'évolution de l'IR avant le diagnostic de la NI immuno-Allergique.
- L'IRC peut persister, à des degrés variables surtout chez les patients âgés, en cas De retard du diagnostic et lorsque l'infiltrat était abondant, diffus et comportait des Granulomes interstitiels.

## **6- Traitement :**

- Une rééquilibration hydroélectrolytique est indispensable en raison des anomalies Tubulaires.
- L'épuration extra-rénale est parfois nécessaire en raison de la sévérité de l'IRA Associée à une oligo-anurie et des troubles métaboliques.
- Le bénéfice d'un traitement par les corticostéroïdes reste débattu. Les protocoles De Traitement varient selon les équipes. La plupart recommandent une Corticothérapie de courte durée selon le schéma suivant : prednisone 1mg/kg/jr per Os, pendant une semaine suivi d'une décroissance rapide sur quelques semaines Pour une durée totale du Traitement de 2-3 mois. Un mini-bolus de Méthylprednisone (sans dépasser 500 mg/jr pendant 03 jrs) précédant la CO est Discuté selon certaines équipes.

## **B. NIA post-infectieuses :**

Il s'agit d'une réaction à une infection systémique avec ou sans bactériémie.

Pratiquement toujours réversibles.

Distinction entre une NIA médicamenteuse ou infectieuse difficile dans certains

Cas

### **1- Pyélonéphrite aiguë :**

Néphrites sont dues à une infection directe du germe infectieux ⇒ Altérations morphologique : infiltration par de PNN et formation de micro-abcès.

En général, unilatérale sans IRA

Formes sévères : atteinte bilatérale et oligo-anurie, souvent dans le cadre d'une septicémie.

### **2- Leptospirose et NIA :**

- Evoqué :

- Notion de contagé (rats)
- Triade (fièvre, myalgies, ictère), méningite lymphocytaire

- Affirmé :

- Leptospire dans sang ou urines (cultures rarement positives).
- Modèles expérimentaux : mise en évidence de l'Ag leptospire dans le tissu interstitiel.
- PBR: lésions de nécrose tubulaire souvent associées à l'infiltration interstitielle.

- Traitement: Pénicilline G.

### **3- Septicémies :**

- IRA peut survenir au cours des septicémies
  - À Gram-
  - À Staphylococcus
  - À C. Albicans.
- Présence d'une leucocyturie importante, bactériurie, hémoculture positive
- TDM: images pré-suppuratives, et parfois micro-abcès
- Evolution: favorable.
- Risque de séquelles histologiques (fibrose interstitielle, îlots lympho-plasmocytaires) et biologiques.

### **4- fièvres hémorragiques avec participation rénales :**

- Dues à différents stéréotypes de virus Hanta.
- Observés : Asie, Europe
- Réservoir: rongeurs++, et la transmission se fait /inhalation de poussières.
- Clinique: apparition soudaine:
  - Fièvre.
  - Douleurs abdominales
  - Nausées et vomissements
  - Myalgies
  - Troubles visuels
- IR dans la semaine (dialyse dans 10% des cas).
- Thrombopénie et élévation modérée des enzymes hépatiques, des CPK et LDH.
- Histologie : Œdème interstitiel et infiltrat mononucléaire +/-hémorragies interstitielles
- Diagnostic peut être confirmé sérologiquement.

## 5- NIA post-streptococciques ou post-diphthériques :

Infiltration mononucléaire diffuse

## 6- Autres :

- NIA post-monucléose : fibrose interstitielle peut persister après l'épisode aigu.
- NIA post: Yersiniose, Rickettsiose, Brucellose, Légionellose.
- NIA post-virales : HIV, Polyomavirus  
Type B (surtout chez les transplantés rénaux favorisés par Traitement IS).

## C. Maladies de systèmes:

- NIA isolée ou accompagne lésions glomérulaires (Elément Pronostic) :
  - Lupus Erythémateux, Syndrome de Sharp...
  - Sarcoidose.
  - Vasculites nécrosantes: Wegener, Churg & Strauss, Purpura Rhumatoïde, Micro PAN, cryoglobulinémie essentielle, Affections à AC anti MBG
  - Polyarthrite rhumatoïde.
  - Glomérulopathies primitives: GEM, maladie de Berger.
- IRA au cours de ces affections en rapport avec NIA.
- Présence d'infiltrat interstitiel : LT CD4, monocytes-macrophages
- Lupus: dépôts d'Ig, C3 au niveau tubulaire, interstitium et vaisseaux.

## D. Affections hématologiques malignes:

- Lymphome.
- LLC.
- Myélome : rare.
- Histologie :
  - Infiltrat diffus de cellules monoclonales (immunomarquage).
  - Pas d'œdème ni fibrose.
  - Retentissement tubulaire minime.
  - Glomérules normaux ou comprimés /prolifération maligne, vaisseaux normaux.

## E. Syndrome de TINU Rare, <50 cas décrits :

- Enfant, adulte (exclusivement les femmes).
- Mécanisme : des éléments en faveur de dysfonction des lymphocytes T Helper Périphériques.
- Clinique : Signes de la NIA+
  - Signes de l'uvéite : rougeur, myosis, douleurs, pas de BAV, examen à la lampe à Fente confirme le Diagnostic.
  - Fièvre.
  - Myalgies.
- Biologie :
  - Anémie modérée ±granulomes dans la moelle osseuse et le foie.
  - Syndrome inflammatoire +/-AAN, facteur rhumatoïde, complexes immuns circulants.

- Diagnostic différentiel : Maladies systémiques avec uvéites, infections (toxoplasmose, herpès, CMV).
- Evolution:
  - Œil: Rechutes fréquentes
  - Rein: favorable avec ou sans traitement (pas de cas décrits de NIC).
- Traitement : **corticoïdes per os (pas de protocole précis).**

## 7. Pronostic

Les premières études sur la NIA associée à la méthicilline ont montré une Récupération favorable de la fonction rénale chez la majorité des patients.

Cependant, des rapports récents sur la NIA induite par des médicaments montrent Des taux de lésions rénales résiduelles plus élevés dans 40 à 50 % des cas. La NIA Associée aux AINS est de mauvais pronostic. Le pronostic de la NIA associée à D'autres étiologies n'a pas été entièrement élucidées. Les facteurs associés à une Récupération rénale incomplète sont le retard dans l'initiation de la corticothérapie, la Durée de l'IRA, la NIA associée aux AINS, la fibrose interstitielle et l'atrophie Tubulaire à la biopsie rénale [2][3][4].

# MATERIEL ET METHODE

## **I. Période, lieu et type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive réalisée au service de néphrologie au CHU Hassan II de Fès sur une période de 13 ans allant de Janvier 2010 à janvier 2023 et portant sur les facteurs pronostiques des néphropathies interstitielles

## **II. Critères d'inclusion / exclusion :**

Nous avons inclus les patients âgés de plus de 18 ans, dont le diagnostic de NIA a été confirmé histologiquement, et ayant une durée de suivi d'au moins 03 mois.

Nous avons exclu des patients par manque de données et les patients avec un suivi d'au moins trois mois à partir de moment d'admission.

Nous définissons la récupération rénale comme un retour à une créatinémie de base, ou inférieure ou égal à 12 mg/l en l'absence d'antériorité.

Nous avons comparé deux groupes : le groupe A (favorable) ayant récupéré une fonction rénale normale et le groupe B (défavorable) n'ayant pas récupéré une fonction rénale normale.

## **III. Paramètres étudiés :**

Les données ont été collectées à partir des dossiers des patients Pour chaque patient inclus, nous avons évalué :

- **Les données épidémiologiques** : âge, sexe
- **Motifs d'admission** : œdème, protéinurie, insuffisance rénale, altération de l'état Générale

- **Les ATCD** : diabète, hta...
- **Les données cliniques** : la triade classique (rash cutanée, fièvre, hyperéosinophilie) La diurèse : conservée, oligoanurie
- **Les données biologiques** : créatinémie, protéinurie de 24h, hématurie, leucocyturie, complément, hémoglobine, cytolysé hépatique ...
- **Les données histologiques** : Pourcentage moyen des glomérules scléreux (%), Infiltrat interstitiel > 50%, Tubulite, Fibrose Interstitielle >25%, Atrophie tubulaire >25%, NTA, Granulome, Cylindres Hématiques.
- **Étiologiques** : Causes immuno-allergiques, auto-immune, infectieuse ; indéterminée.
- **Thérapeutiques** : Corticothérapie orale, Bolus de Méthylprednisolone, Recours à l'épuration extrarénale,

#### IV. Analyse statistique :

Nous avons utilisé le test chi<sup>2</sup> pour la comparaison des pourcentages et le test t pour la comparaison des moyennes.

Les données numériques ont été exprimées sous forme de moyenne +/-écart type et les données catégorielles et de valeurs numériques <0,05 a été considéré comme statistiquement significatif.

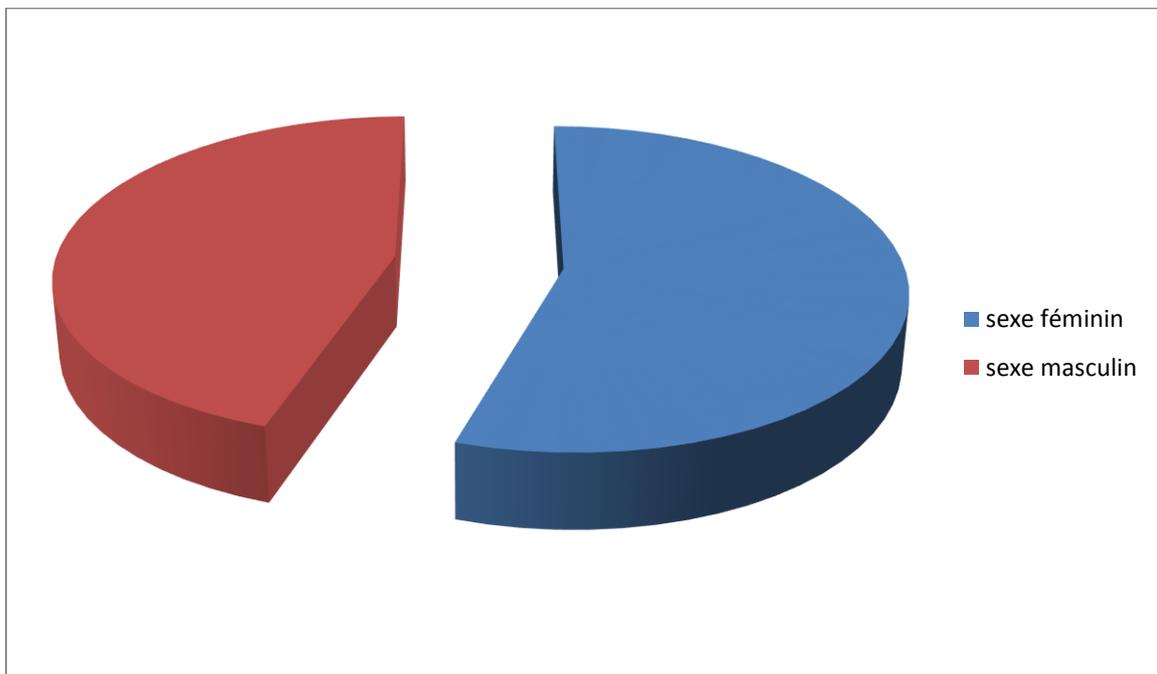
# RESULTATS

## 1-Prévalence :

Au cours de la période d'étude 38 patients ont été inclus dans notre étude Les NIA compte pour seulement 2,5% de l'ensemble des biopsies réalisées sur rein natif dans notre service, Ce taux semble concordant avec l'incidence mondiale estimée entre 2% et 3%

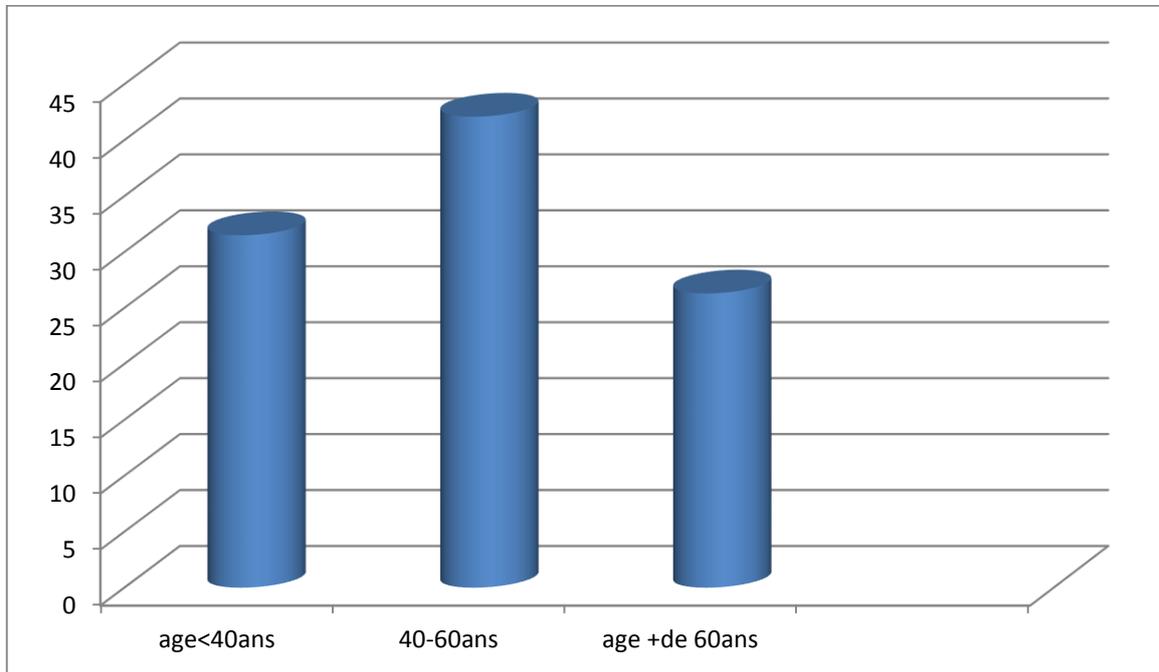
## 2- Age :

L'âge moyen dans notre population est de  $46,6 \pm 16$  [17-74 ans],



**Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe**

Les patients dans le groupe B (défavorable) étaient plus âgés ( $49 \pm 16$  contre  $42 \pm 17$  ans = 0,292)



**Figure 10 : Répartition des patients selon l'âge**

### 3- Sexe :

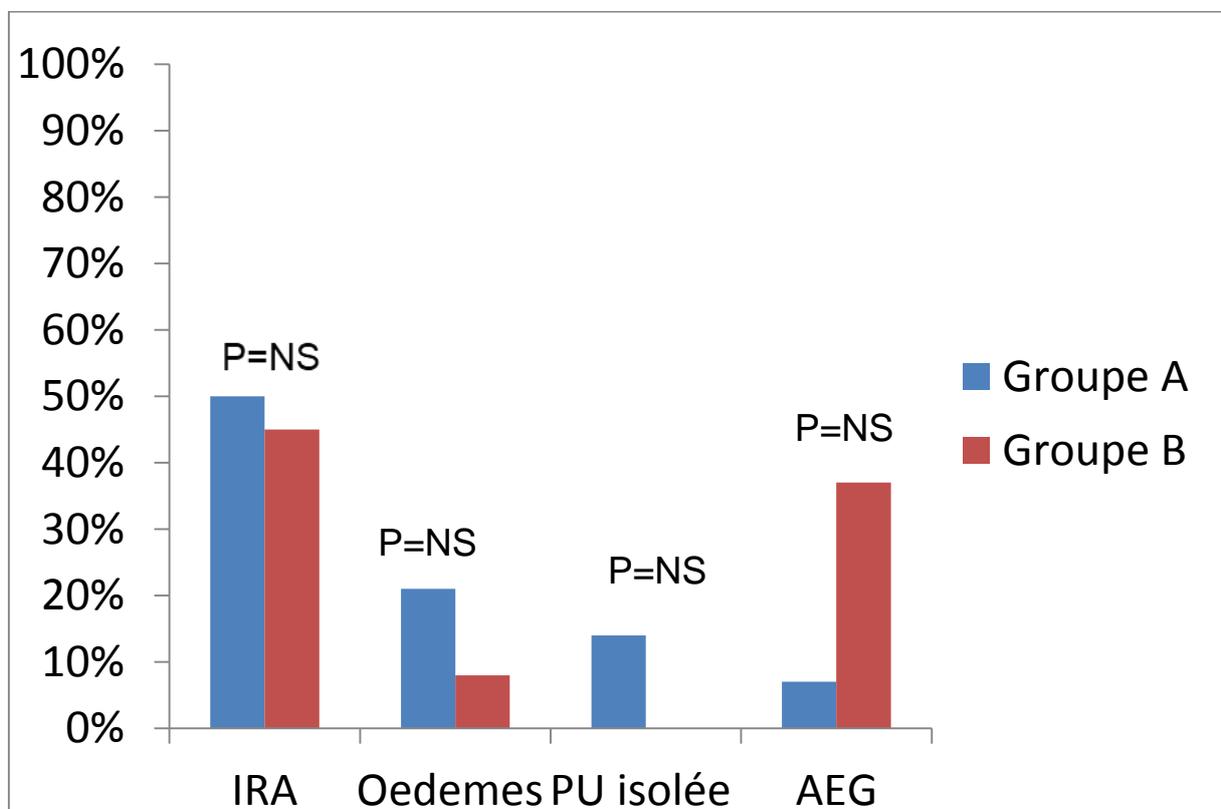
Il y'avait (18) hommes et (20) femmes soit un sex-ratio (H/F) de 0.9 avec prédominance féminine.

### 4. comorbidités :

Il n'y avait pas de différence significative entre les comorbidités d'hypertension ( $p=0,209$ ), de Diabète ( $p=1,00$ ) par rapport au groupe A qui a bien évolué.

### 5. Motif d'admission :

La comparaison des 2 groupes en termes de motif d'admission n'a pas objectivé de différence statistiquement significative de l'évolution rénale.



**Figure 11 : comparaison des 2 groupes en fonction de motif d'admission**

## 6. Les données cliniques et biologiques:

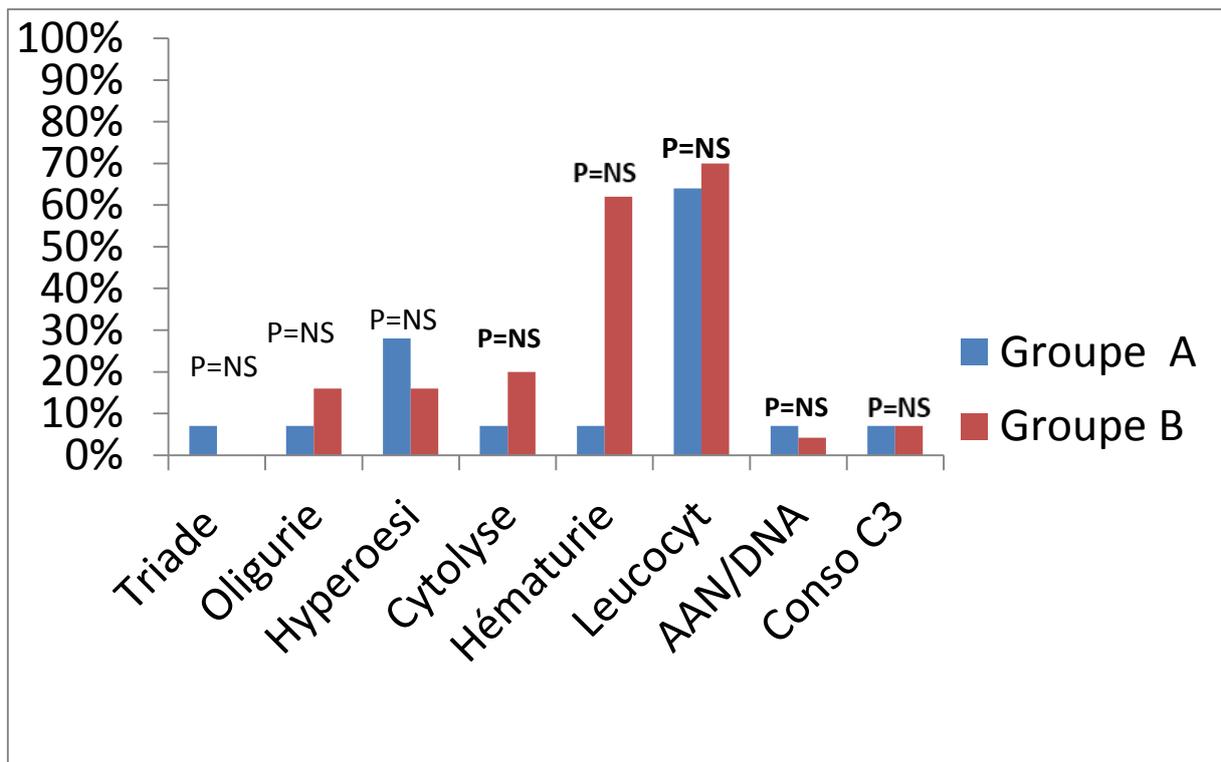
Dans les patients de groupe B (défavorable), le degré d'insuffisance rénale initial avait tendance à être plus avancé sans atteindre le seuil de significativité avec une créatinémie moyenne à  $81,5 \pm 22$  contre  $64,5 \pm 14$  mg/l ( $p=0.239$ ) ; la moyenne de la protéinurie à  $3,8 \pm 28$  contre  $3,3 \pm 9$  g/24h ( $p=0.876$ ) (la moyenne élevée de la protéinurie est expliquée par la présence de glomérulopathies associée aux NTIA dans notre série).

Dans les patients de groupe A (favorable), le taux d'hémoglobine moyen était plus bas  $8,9 \pm 22$  contre  $10,7 \pm 14$  g/dl ( $p=0.03$ ) avec une différence statistiquement significative de l'évolution rénale défavorable.

Il n'y avait pas de différence significative dans le reste des paramètres clinico-biologiques y compris la triade classique à savoir (rash cutané, arthralgie, hyperéosinophilie), cytolyse, hématurie, leucocyturie, et consommation de complément.

Tableau 1 : Comparaison des 2 groupes sur le plan épidémio-clinico- biologiques

Paramètre :	A=14	B=24	P
➤ Âge	42+/-17(19-70)	49+/-16ans(26,74)	0,292
➤ HTA % (n)	14% (2)	25%(6)	0,209
➤ Diabète % (n)	14% (2)	12,5%(3)	1,00
➤ Créatinémie (mg/l)	64,5+/-14(12-124)	81,5+/-22(21-259)	0,239
➤ Protéinurie (g/24h)	3,3+/-9(0,3-3,3)	3,8+/-28(0,4-4,6)	0,876
➤ Hémoglobine (g/dl)	10,7+/-14(7,3-15,8)	8,9+/-22(4,7-12,1)	0,03



**Figure 12: Comparaison clinico-biologique entre les 2 groupes**

## 7. paramètres histologiques :

Sur le plan histologique, on retrouve chez les patients de groupe B (défavorable) un Pourcentage moyen des glomérules scléreux plus élevé à  $14.7\% \pm 22$  contre  $8.7\% \pm 14$  ( $p=ns$ ). L'Infiltrat de l'interstitium à Plus de 50% était présent chez 62,5% contre 42%, la Fibrose Interstitielle et l'Atrophie tubulaire  $>25\%$  était présent chez 33.3% contre 21.4% la Présence de granulome chez 12,5% des patients de groupe B contre aucun granulome retrouvé sur la biopsie rénale chez les patients de groupe A Sans par ailleurs avoir une différence significative de L'évolution Rénale défavorable.

Tableau 2 : Comparaison des deux groupes en fonction des paramètres histologiques

Groupe	A % (n)	B %(n)	P
Pourcentage moyen des glomérules scléreux (%)	8,7%+ /-14 [0-30]	14,7%+ -/22 [15-83]	NS
Infiltrat interstitiel > 50%	42%(6)	62,5% (15)	NS
Tubulite	28,5%(4)	16,6% (4)	NS
Fibrose Interstitielle >25%	21,4% (3)	33,3% (8)	NS
Atrophie tubulaire >25%	21,4%(3)	33,3% (8)	NS
NTA	7,1% (1)	20,8% (5)	NS
Granulome	0% (0)	12,5% (3)	NS
Cylindres hématiques	42% (6)	16,6% (4)	NS

Chez les patients de groupe B (défavorable) Le retard de confirmation de diagnostic Avec un délai moyen plus élevé à  $14,5 \pm 22$  contre  $6.9 \pm 14$  jours ( $p=0.02$ ) Entre la Découverte de l'IRA et la réalisation de la PBR était avec une différence Statistiquement significative de l'évolution Rénale défavorable.

p = 0,022



Figure 13 : comparaison du Délai moyen entre IRA-PBR (jours) entre les deux groupes

## 8. Modalités thérapeutiques

Tableau 3 : Comparaison des modalités thérapeutiques entre les deux groupes

N total =38	A n=14 (%)	B n =24 (%)	P
Corticothérapie orale seule	85,7	91,6	NS
Bolus de Méthylprednisolone	64,2	58,3	NS
Recours à EER	35,7	41,6	NS
Délais d'instauration de la Cortico par rapport PBR (jours) (+/- SD)	24,4(+/-14) [1-40]	38,5(+/-22) [5-70]	NS

Sur le plan thérapeutique :

La majorité de nos patients ont reçu une corticothérapie orale. Un délai d'instauration de la corticothérapie était plus précoce chez le groupe A (Favorable) avec un délai de  $24,4 \pm 14$  contre  $38,5 \pm 22$  jours. Sans avoir une différence significative, les 2 groupes étaient presque similaires en termes de recours à l'hémodialyse.

## 9. L'évolution :

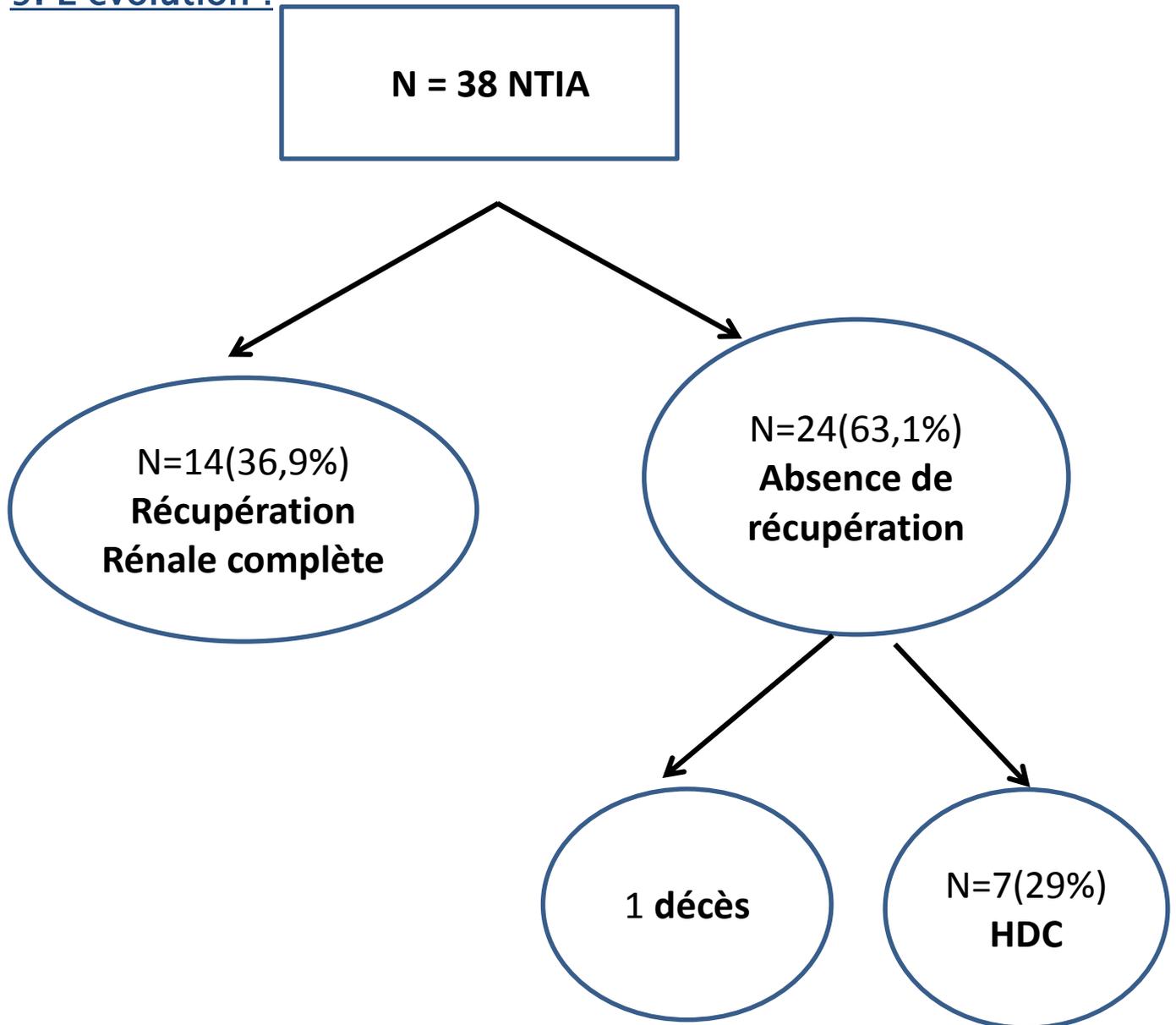


Figure 16 : schéma d'évolution générale de nos patients

Nous rapportons un cas de décès dans notre étude secondaire à un état de choc Septique avec un taux de mortalité à 2,6%.

Tableau 4 : Facteurs prédictifs du pronostic rénal en analyse univariée.

Paramètre :	Groupe A (favorable) N=14	Groupe B (défavorable) N=24	P
Age	42+/-17(19-70)	49+/-16(26-74)	NS
Antécédent diabète	14%(2)	12.5% (3)	NS
Antécédent HTA	14%(2)	25% (6)	NS
Fièvre	7% (1)	16% (4)	NS
Rash cutané	14%(2)	8% (2)	NS
Hyper éosinophilie	14%(4)	16% (4)	NS
Cytolyse hépatique	7% (1)	20% (5)	NS
Hématurie Microscopique	57%(8)	62.5% (15)	NS
hémoglobine (g/dl)	10.7+/-14(7.3-15.8)	8.9+/-22(4.7-12.1)	0.03
Créatinémie (mg/l)	64.5+/-14(12-124)	81.5+/-22(21-259)	NS
Protéinurie de 24h (g/24h)	3.3+/-9(0.3-3.3)	3.8+/-28(0.4-4.6)	NS
% de Glomérules scléreux	8.7%+/-14(0-30)	14.7%+/-22(15-83)	NS
Infiltrat >50% SC	42%(6)	62.5%(15)	NS
Présence d'une tubulite	28.5%(4)	16.6%(4)	NS
Fibrose Interstitielle >25%	21.4%(3)	33.3%(8)	NS
Atrophie tubulaire >25%	21.4%(3)	33.3%(8)	NS
granulome	0	12.5%(3)	NS
Recours à l'hémodialyse aigu	35.7%	41.6%	NS
Corticothérapie orale	85.7%	91.6%	NS
Bolus de corticoïdes	64.2%	58.3%	NS
Délais IRA-PBR (jours)	6.9+/-14(2-17)	14.5+/-22(8-35)	0.022
Délais IRA-CO	24.4+/-14(1-40)	38.5+/-22(5-70)	NS

# DISCUSSION

La NTIA est une entité souvent sous-estimée vu la pauvreté de tableau clinique ;

Les NIA compte pour seulement 2,5% de l'ensemble des biopsies réalisées sur rein Natif Ce taux semble concordant avec l'incidence mondiale estimée entre 1 à 5%

Des examens Histologiques rénaux et dans 10 à 35 % des biopsies réalisées dans Un Contexte d'insuffisance rénale aiguë [1].

D'un point de vue analytique, en un variée les 2 paramètres corrélés Significativement à L'évolution rénale défavorable dans notre série étaient le taux D'hémoglobine bas et le délai Moyen entre la réalisation de la PBR et le diagnostic De la néphropathie.

Le degré de l'anémie à l'admission était un facteur avec une différence Statistiquement Significative de l'évolution rénale défavorable ceci n'a Pas été mis en évidence dans La littérature probablement lié à la sévérité et L'ancienneté des lésions rénale à l'admission Sans par ailleurs être démontré sur le Plan histologique dans notre étude du probablement à La taille réduite de notre Échantillon rendant l'analyse statistique peu puissante.

Le retard diagnostique est un facteur avec une différence statistiquement significative D'évolution vers l'insuffisance rénale chronique dans notre étude témoignant la Constitution De lésions histologique irréversible conditionnant ainsi le pronostic Rénale d'où l'intérêt de la Rapidité de la confirmation de diagnostic ainsi que la Rapidité de la prise en charge par L'instauration précoce de la corticothérapie bien Que ce facteur n'était pas statistiquement Significatif dans notre étude mais Démontré par d'autre étude notamment l'étude menée par Un groupe espagnol l'étude De Gonzalez et Al qui montre l'intérêt de l'introduction précoce De la corticothérapie Après arrêt de l'agent causal dans la récupération rénale [8]

-Dans les écrits de nombreux facteurs ont été corrélés significativement à l'évolution Rénale Les plus fréquemment étaient essentiellement d'ordre histologique à

savoir le Pourcentage De glomérulosclérose ; le degré de fibrose interstitielle, atrophie Tubulaire et la présence de Granulome étaient associés à l'absence de la Récupération rénale comme a montré l'étude De Zajjari et Al en 2019 [9] sans être Corrélié à l'évolution rénale dans notre étude vu la taille Réduite de notre échantillon L'étude de Bhaumik et Al en 1996 [10] a montré que la présence de fibrose Interstitielle et D'atrophie tubulaire était associée à un mauvais pronostic rénal ce qui Est confirmé par le Groupe des états unis mené par Muritthi et Al en 2014 [11] qui Objective en plus que l'exposition Lente au médicament responsable était associée à Une récupération incomplète.

Dans l'étude de Hadded et Al [12] qui a inclus 65cas les auteurs ont montré que les Facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic rénal étaient : l'âge plus de 40ans,% de Glomérulosclérose plus de 15%, la présence de fibrose interstitielle, l'atrophie Tubulaire, la présence de Granulome, le délai tardif d'introduction de la Corticothérapie sans être démontré par notre Étude probablement dû à la taille Réduite de notre échantillon.

Notre étude n'a pas objectivé une différence statistiquement significative de L'évolution rénale En termes de fibrose interstitielle et d'atrophie Tubulaire ce qui est concordant avec l'étude de Buysen et Al en 1990[13] Contrairement aux autres études [3.4.5.6] L'influence de la corticothérapie sur l'évolution rénale reste très discutée et les Résultats Dans la littérature varient d'une étude à une autre.

Les corticoïdes sont fréquemment utilisés actuellement sur la base de certaines Études observationnelles concluant à une récupération rénale plus importante et Rapide [8,14, 15] sans pour autant établir de lien significatif. Toutefois, le délai D'initiation, l'efficacité, la durée ainsi que le protocole en lui-même, sont sujets à Débat.

La réponse à la corticothérapie semble conditionnée selon l'équipe Fernandez-Juarez, par le délai d'instauration, mais également par le pourcentage de fibrose Interstitielle (>50%) [16]. Nous n'avons toutefois pas noté de corrélation similaire Dans notre étude.

Le taux de récupération complète était de 36.9% restant moins important comparé Aux Autres études où les taux varient entre 30 et 81% cette différence pourrait être Expliquée D'une part par la gravité du tableau initial des NIA dans notre série, Comme le reflète la Créatinémie moyenne mais aussi la profondeur de la protéinurie Moyenne témoignant Probablement de l'importance des lésions rénales et du Retentissement glomérulaire.

De ce fait l'absence majoritaire de récupération rénale dans notre série serait Probablement Dû à un état avancé des lésions rénales à l'admission.

Les résultats de l'étude PRAISE [17], pourraient être d'un grand intérêt quant à L'efficacité certaine de la corticothérapie, et l'identification de facteurs pronostic lié À l'évolution rénale.

Tableau 5 : résultats des différentes études publiées de néphrites interstitielles aiguës :

Etudes	Année	Pays	Nombre de patients	Résultats
Zajjari et Al	2019	Maroc (Rabat)	30	La présence de granulome, la glomérulosclérose et la fibrose interstitielle étaient associés à l'absence de récupération rénale
Bhaumik et Al	1996		19	La présence de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire étaient associée à un mauvais pronostic rénal
Buysen et Al	1990	Pays-bas	27	-Aucune relation entre la fibrose interstitielle, atrophie tubulaire, l'œdème interstitiel et l'infiltration sur l'évolution rénale -pas d'effet de la corticothérapie
Hadded et Al	2021	Tunisie	65	Les facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic rénal étaient : l'âge plus de 40ans,% de glomérulosclérose plus de 15%, présence de fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire, la présence de granulome, un délai entre le diagnostic de la néphropathie et le début de la corticothérapie supérieur à 21 jours
Muritthi et Al	2014	Etats-unis	133	Degré de fibrose interstitiel, l'atrophie tubulaire, la durée de l'exposition au médicament responsable, la durée longue de la corticothérapie associée à une récupération incomplète
Gonzalez et Al	2008	Espagne	61	-intérêt de l'introduction précoce de la corticothérapie dans la récupération rénale
Notre etude	2023	Maroc (Fès)	38	-les facteurs statistiquement significatifs de l'évolution rénale : le taux d'hémoglobine basse à l'admission et le délai entre la découverte de l'IRA et la confirmation de diagnostic

Tableau 6 : comparaison du taux de récupération rénale entre les différentes études publiées :

Etude	Année	Pays	Nombre de patient	Récupération rénale	Absence de récupération
Zajjari et Al	2019	Maroc (Rabat)	30	33.3%	66.7%
Hadded et Al	2021	Tunisie	65	65%	35%
Muritthi et Al	2014	Etats-unis	133	47%	53%
Surendra et Al	2018	Inde	83	53%	47%
Khodamoradi et Al	2017	Iran	24	58.4%	41.6%
Ramachandran et Al	2015	Inde	29	55.1%	49.1%
Huang et Al	2021	Chine	72	81.9%	18.1%
Notre étude	2023	Maroc (Fes)	38	36.9%	63.1%

# CONCLUSION

La NTI est une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë et le plus souvent sous-estimé vu la pauvreté de tableau clinique initiale, Le pronostic rénal est souvent favorable d'après la littérature mais l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique est non négligeable surtout en cas de retard diagnostique L'influence de la Corticothérapie sur l'évolution rénale qui reste très discutée et les résultats dans la Littérature varient d'une étude à une l'autre.

La place de Traitement immunosuppresseur notamment MMF en cas de Corticorésistance [18] et son Intérêt Sur la récupération rénale reste très discutée Peu d'étude sur ce sujet d'où l'intérêt D'élargir Les études dans ce sens avec des Protocoles bien défini de traitement pour Améliorer le Pronostic rénal

# RESUME

**Introduction :**

Les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës (NTIA) représentent une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë avec un risque potentiel d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique. L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs pronostiques de l'évolution rénale à trois mois.

**Patients et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 13 ans (du 01/01/2010 au 31/12/2022) regroupant les patients chez qui le diagnostic de NTIA a été confirmé histologiquement par biopsie rénale.

Le but de notre étude était d'identifier les facteurs pronostiques de l'évolution de la fonction rénale à trois mois. Nous définissons la récupération rénale comme un retour à une créatinémie de base, ou inférieur ou égal  $\leq 12\text{mg/l}$  en l'absence d'antériorité.

Nous avons comparé deux groupes : le groupe A (favorable) ayant récupéré une fonction rénale normale et le groupe B (défavorable) n'ayant pas récupéré une fonction rénale normale. Nous avons utilisé le test  $\chi^2$  pour la comparaison des pourcentages et test t pour la comparaison des moyennes. Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme significative. Nous avons utilisé une analyse univariée.

**Résultats :**

Sur les 1850 PBR réalisées au sein de notre service durant la période de l'étude, 38 patients (2,05%) ont été inclus dans notre étude. Le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle a été confirmé histologiquement. L'âge moyen des patients était de  $46,6 \pm 16$  ans [17-74] le sexe ratio (H/F) de 0.9. Le pronostic rénal était défavorable dans 24 cas (63%).

La moyenne d'âge des patients dans le groupe B était plus élevée à  $49 \pm 16$  ans [26–74] contre  $42 \pm 17$  ans [19–70]. Le degré d'insuffisance rénale initial était plus élevé avec une créatinine moyenne à  $81,5 \pm 58$  mg/l [21–259] contre une créatinine moyenne à  $64,5 \pm 38$  mg/l [12–124]. Le taux d'hémoglobine moyen était plus bas à  $8,9 \pm 2$  g/dl [4.7–12.1] contre un taux de  $10,7 \pm 2$  g/dl [7.3–15.8] ( $p=0.03$ ) avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes. La protéinurie moyenne était plus élevée à  $(3,8 \pm 9$  g/24h) [0.23–12.1] contre  $3,3 \pm 5$  g/24h [0.3–3.3].

Sur le plan histologique, on retrouve chez le groupe qui a mal évolué un pourcentage de glomérules scléreux plus élevé  $14,7\% \pm 22$  [15–83] contre  $8,7\% \pm 14$  [0–30]. L'Infiltrat de l'interstitium à plus de 50% était présent chez 62,5% contre 42% chez le groupe A. Un granulome a été retrouvé chez 12,5% des patients de ce groupe contre aucun granulome a été retrouvé chez le groupe qui a bien évolué sans différence significative entre les deux groupes.

Sur le plan étiologique et la comparaison des motifs d'admission dans les deux groupes n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative.

Sur le plan thérapeutique, les deux groupes étaient comparables en termes de recours à l'hémodialyse. Le délai entre la découverte de l'IRA et la réalisation de la PBR était à  $14,5 \pm 10$  jours ( $p=0.022$ ) plus tardive chez le groupe qui a mal évolué contre  $6,9 \pm 5$  jours lié à l'évolution défavorable de la fonction rénale à trois mois. De même, le délai d'instauration de la corticothérapie était plus rapide chez le groupe ayant récupéré une fonction rénale normale  $24,4 \pm 14$  jours contre un délai plus tardive à  $38,5 \pm 22$  jours chez le groupe qui a mal évolué. Le taux de récupération complète était de 36,9%. Parmi les 63,1% ayant évolué vers une IRC au bout de 03 mois de suivi, 29% étaient en hémodialyse chronique.

**Conclusion–discussion:**

Le pronostic rénal dans les NTIA est souvent favorable d'après la littérature mais le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique est non négligeable surtout en cas de retard diagnostique et thérapeutique.

Le retard de confirmation du diagnostic par une ponction biopsie rénale et le degré de l'anémie à l'admission étaient les principaux facteurs prédictifs d'un pronostic rénal défavorable dans notre série ; néanmoins, un élargissement de l'échantillon est nécessaire.

# REFERENCES

## References:

- [1].Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis – a reappraisal and update. Clin Nephrol, 2014, *82(3)*: 149–621
- [2].Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2010 Jun; 77(11):956–61
- [3].Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. Curr Opin Crit Care. 2019 Dec; 25(6):558–564.
- [4].Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis – a reappraisal and update. Clin Nephrol. 2014 Sep; 82(3):149–62.
- [5].Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis with Uveitis (TINU). Am J Kidney Dis. 2018 Jul;72(1):118–128.
- [6].Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. Adv Chronic Kidney Dis. 2017 Mar; 24(2):64–71.
- [7].Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. Iran J Kidney Dis. 2015 Jan;9(1):3–13.
- [8]. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2008 ; 73:940–6
- [9]. Zajjari Y, Aatif T, Bahadi A, Hassani K, El Kabbaj D, Benyahia M. Biopsie rénale à l'hôpital militaire du Maroc : Complications et résultats histopathologiques. Saudi J Kidney Dis Transpl 2015;26:1044 –9.
- [10]. Bhaumik SK, Kher V, Arora P, et al. Evaluation de l'efficacité du traitement des maladies infectieuses. De clinique et histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. Ren Fail 1996;18:97–104.

- [11]. AK. Muriithi, N. Leung, AM. Valeri, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: A case series. *Am J Kidney Dis* (2014) ;(64): 558–566.10.1053/j.ajkd.2014.04.027
- [12]. S. Hadded, A. Harzallah, S. Chargui et al. Etiologies ET facteurs pronostics des néphropathies interstitielles aiguës. *Néphrologie & thérapeutique* (2021) ; 17 : 114–119.
- [13]. Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Néphrite interstitielle aiguë : Une étude clinique et morphologique chez 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94 –9.
- [14]. M. Predecki, A. Tanna, AD. Salama et al. Long term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clinical Kidney Journal* (2017) ;(10) n°2 : 233–239.
- [15]. R. Raghavan, G. Eknoyan et al. Acute interstitial nephritis – a reappraisal And update. *Clin Nephrol* (2014) ; 82: 149–162.
- [16]. G. Fernandez-Juarez, J. Villacorta Perez, F. Caravaca-Fontan et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*(2018) ; 13 :1851–1858.
- [17]. Mose et Al Prednisolone treatment in acute interstitial nephritis (PRAISE)–Protocol for the randomized controlled trial , *BMC Nephrology* 10,1186S12882–021–02372–4
- [18]. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, Gardenswartz M, Rosen R, Appel GB. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;1(4):718–22. doi: 10.2215/CJN.01711105. Epub 2006 Apr 26. PMID: 17699278.