



Qu'est-ce qu'un TINU ?

72 congrès de la SNFMI, Tours
Jeudi 10 décembre 2015

Dr Philip Bielefeld

Médecine interne et maladies systémiques
CHU « le Bocage »
DIJON



- Association NTIA et uvéite
- Femme jeune, ou enfant

- DOBRIN 1975
- Deux patients avec insuffisance rénale secondaire à une néphrite interstitielle avec infiltrat d'éosinophiles.
- Uvéite antérieure bilatérale
- Granulomes médullaires,
- Hypergammaglobulinémie et VS élevée.
- Un patient avec granulome ganglionnaire et FR idiopathique.
- Traitement corticoïde chez un patient
- Amélioration au bout de 2 ans et disparition des granulomes

Série de Mandeville (2001)

- Revue de la littérature : 133 patients
- Œil avant le rein : 20%
- Concomitant dans 15%
- Rein avant œil dans 65%

TABLE 5

Diagnostic Criteria for Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome

The diagnosis of TINU syndrome requires the presence of both acute interstitial nephritis (AIN) and uveitis, without other known systemic diseases that can cause either interstitial nephritis or uveitis.

Cases are categorized further as “definite,” “probable,” or “possible” on the basis of 1) the diagnostic criteria for AIN as defined below; and 2) the clinical characteristics of uveitis as defined below.

Definite TINU syndrome

- AIN diagnosed histopathologically or clinically (complete criteria) and typical uveitis

Probable TINU syndrome

- AIN diagnosed histopathologically and atypical uveitis

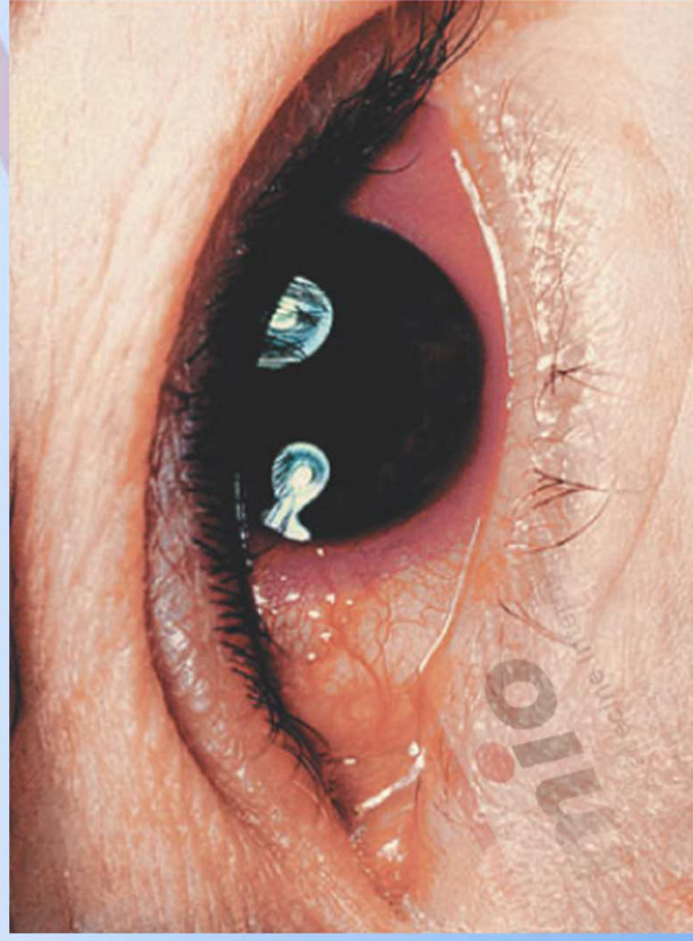
or

- AIN diagnosed clinically (incomplete criteria) and typical uveitis

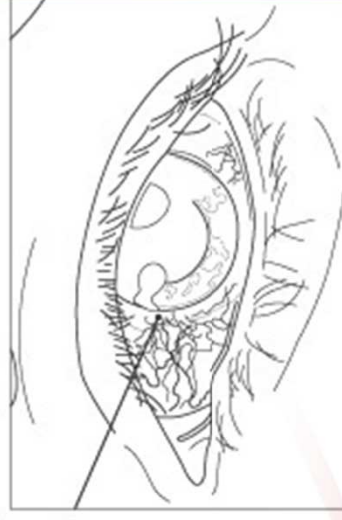
Possible TINU syndrome

- AIN diagnosed clinically (incomplete criteria) and atypical uveitis

- Uveitis Characteristics
- • Typical
 - 1. Bilateral anterior uveitis with or without intermediate uveitis or posterior uveitis
 - 2. Onset of uveitis < 2 months before or < 12 months after AIN
- • Atypical
 - 1. Unilateral anterior uveitis or intermediate uveitis or posterior uveitis or a combination of these categories
 - 2. Onset of uveitis > 2 months before or >12 months after AIN



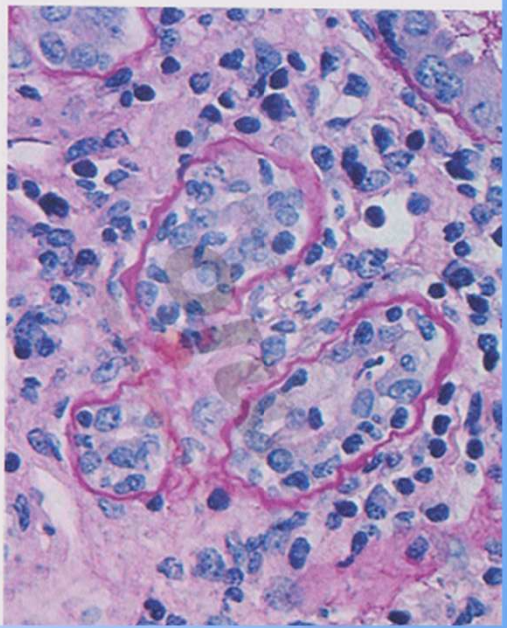
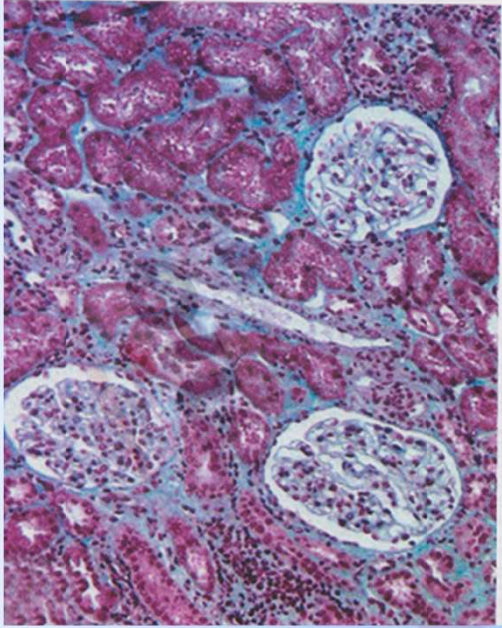
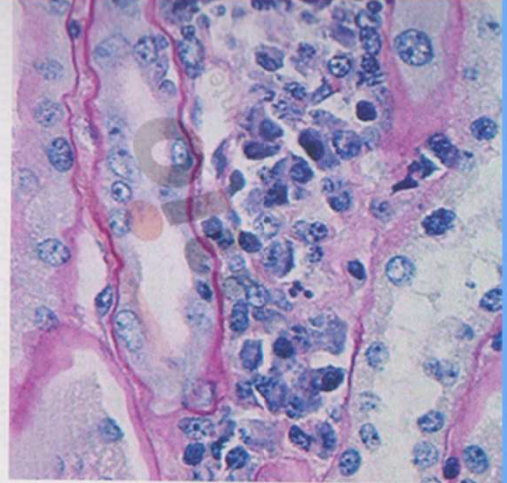
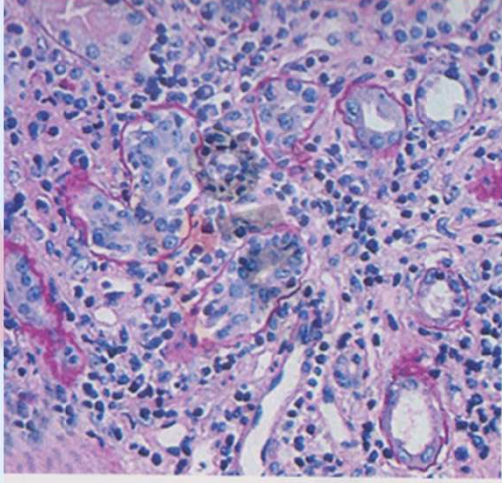
ciliary injection



© 2005 Elsevier Ltd. Spalton et al: Atlas of Clinical Ophthalmology 3e

Diagnostic Criteria for Acute Interstitial Nephritis

- Histopathologic diagnosis: renal biopsy consistent with tubulointerstitial nephritis
- Clinical diagnosis: the presence of the following criteria (a case is considered to have “complete criteria” if the three factors listed below are present; a case is considered to have “incomplete criteria” if less than three factors listed below are present):
 - 1. Abnormal renal function (elevated serum creatinine or decreased creatinine clearance)
 - 2. Abnormal urinalysis: increased beta-2 microglobulin, low-grade proteinuria (a level below that seen in patients with nephrotic syndrome [2 or less on a semi-quantitative test, or a spot urinary protein/urinary creatinine ratio of < 3 , or < 3.0 gm protein/24 hr in an adult or < 3.5 gm protein/1.73m²/24hr in a child]), urinary eosinophils, pyuria or hematuria without infection, urinary white cell casts, or normoglycemic glucosuria
 - 3. A systemic illness lasting 2 weeks, characterized by a combination of the following symptoms and laboratory findings:
 - a. Signs and symptoms: fever, weight loss, anorexia, malaise, fatigue, rash, abdominal or flank pain, arthralgias, or myalgias
 - b. Laboratory findings: evidence of anemia, abnormal liver function, eosinophilia, or Westergren erythrocyte sedimentation rate > 40 mm/hr



Histologie rénale

- Oedème interstitiel
- Infiltrat de cellules inflammatoires
- Monocytes lymphocytes histiocytes, parfois éosinophiles
- Lymphocytes T exprimant récepteur à l'IL2
- IF non informative
- On note parfois la présence de quelques cellules épithélioïdes et géantes avec parfois véritable granulome.

- Caractéristiques des uvéites
 - oeil rouge et douloureux
 - Baisse acuité visuelle
 - Photophobie
 - Surtout antérieures
 - Rarement postérieures et panuvéite

- Caractéristique des uvéites
 - Surtout bilatérales, parfois unilatérales ou à bascule
 - Rarement granulomateuse
 - Dans les uvéites postérieures : chorioretinites, hémorragies intra vitréennes, vascularite rétinienne
 - Pas de cécité

- Les uvéites surviennent avant après ou en même temps que la NTIA

- Les uvéites rechutent
- Le rein évolue progressivement

Du côté des ophtalmos

- 2% des uvéites vues en ophtalmo seraient des TINU
- Rapporté dans la littérature ophtalmologique 13 ans après sa description par Dobrin !
- Difficulté de faire un diagnostic étiologique dans un certain nombre de cas d'uvéites qui restent un certain temps idiopathiques et de penser à la survenue d'une NTIA.
- Donc certains patients catégorisés d'uvéite idiopathique sont en fait des TINU
- Intérêt étiologique et surtout pronostique

- Le risque
- Louper la survenue d'une NTIA si l'uvéite est idiopathique et mal suivie
- Dans la revue de la littérature de Mandeville, le pronostic rénal est bon.

TINU syndrome : diagnostic d'élimination

- Diagnostic différentiel
 - SARCOÏDOSE
 - Gougerot-Sjögren
 - Parfois, LED, GPA, Behcet
 - Parfois syphilis, leptospirose, BK, brucellose, toxoplasmose, histoplasmose, post streptococcique

- Quel intérêt d'individualiser cette entité ?
 - Pronostic ophtalmique
 - Pronostic rénal : dépend de l'âge, l'existence de pathologies thyroïdiennes préexistantes, le taux élevé de créatinine au début de l'histoire, la leucocyturie importante

- Mode d'évolution habituel
 - L'œil récidive
 - Le rein évolue progressivement

physiopathologie

- mCRP :
- Krebs Von der Lunge :
 - GP fabriquée par c alvéolaires du poumon
 - Taux + élevés en cas de TINU/ autres uvéites
 - Marqueur de gravité des lésions rénales ?
 - Diminue après CS

mCRP

- À la mode dans la physiopathologie
- CRP, membre de la famille des pentraxines
- 5 sous-unités polypeptidiques non glycosylées
- En cas de pH modifié, élévation de l'urée, dissociation de la CRP native en monomères appelés mCRP
- Donc modification des propriétés antigéniques de la CRP
- Peut être produite par plusieurs types de cellules, lymphocytes, cellules musculaires lisses, cellules épithéliales tubulaires rénales.

- mCRP élevée chez tous les patients d'une série chinoise (**Clin J Am Soc Nephrol 6: 93–100, January, 2011, TAN**)
- **Significativement plus élevée que dans les NTIA seules, la néphropathie à IgA, MICI, vascularites associées aux ANCA, Sjögren, l'amylose.**
- **Négatif chez les contrôles**
- **Varie avec l'évolution favorable ou défavorable**

Série la plus récente, celle de Li en 2014

- Depuis sa 1^{ère} description en 1975, moins de 300 cas rapportés,
- 60 % chez des enfants
- Avant, pronostic rénal considéré comme favorable, mais petites séries ou case report
- Étude des facteurs pronostics conditionnant le devenir rénal chez des patients adultes avec NTIA et diagnostic de TINU : 31 patients

27 % des patients avec NTIA de la série de Li ont un TINU

- période de suivi moyen 35,6 +/-22 mois (median 37 months; range, 4–62 months).
- 13 patients (42%) : diagnostic de TINU au moment de la biopsie car l'uvéite est survenue en même temps ou avant l'épisode rénal.
- 18 patients (58%) uvéite de survenue tardive , 2–14 mois après biopsie;
- En cas d'absence de suivi longitudinal, ces patients auraient été étiquetés NTIA idiopathique ou médicamenteuse.
- On peut manquer un diagnostic de TINU si on suit mal les NTIA

- Selon Li, 92% des patients avec TINU ont une récupération rénale incomplète.
- Jusqu'à l'étude de Li, la plupart des études suggère une évolution rénale favorable.
- Cette différence peut être due à 3 facteurs :
 - 60% des cas rapportés sont des enfants, dont la récupération rénale est en générale meilleure
 - La plupart des études antérieures sont basées sur la créatinine et non la clearance, ce qui sous estime la gravité
 - Les séries antérieures sont petites et le suivi est court

Des associations avec

- Infections : mycoplasme, ebv
- Médicaments
- Maladies auto immunes
- Dysthyroïdies
- cogan

- Et le syndrome d'hyper IgG4 ?

- Pas de traitement standard établi par un pannel d'experts
- La cortisone devrait diminuer l'inflammation interstitielle et la fibrose rénale.
- Dans l'étude de Li, corticoïdes pour tous les patients, diminution rapide de la créatinine, comme dans la littérature.
- Néanmoins, pronostic à plus long terme défavorable
- Durée du traitement : 1 an ?
- Les immunosuppresseurs : sûrement si atteinte rénale grave ou uvéite sévère, tous ont été utilisés
- Pour l'oeil : traitement local et général si nécessaire

- Le vrai problème
 - **Diagnostic différentiel avec la sarcoïdose**
 - Réviser les critères de Mandeville

- Grâce au CMIO et à la bonne volonté de la SFN, nous avons recueilli 41 cas de TINU que nous allons présenter samedi matin
- Et après, le TINU ça conTINUe

- Merci de votre attention.
- Take home messages :

**surveiller le rein des uvéites idiopathiques et
surveiller le rein des TINU**