



GLOMERULONEPHRITE EXTRAMEMBRANEUSE IDIOPATHIQUE D'EVOLUTION FAVORABLE SOUS MYCOPHENOLATE MOFETIL

VIGAN Jacques¹, AGBOTON L Bruno¹, SABI K Akomola², AHOUI Séraphin¹, DJROLO François³.

¹ Clinique Universitaire de Néphrologie Hémodialyse du Centre National Hospitalier et Hubert K Maga (CNHU-HKM)

² Service de Néphrologie et Hémodialyse du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio de Lomé, TOGO

³ Clinique Universitaire d'Endocrinologie et Métabolisme du CNHU-HKM.

Auteur Correspondant : VIGAN Jacques, Médecin Néphrologue, Maître Assistant à la Faculté des Sciences de Santé de l'Université d'Abomey-Calavi.

Tél : (00229) 94 62 45 22 ou 96 99 74 49. E-mail : viques2@yahoo.fr

RESUME

Nous rapportons le cas d'une patiente de 21 ans, étudiante, célibataire qui a présenté un syndrome néphrotique pur cortico-dépendant malgré un traitement bien conduit. Une biopsie rénale a conclu à une glomérulonéphrite extramembraneuse. La recherche de sérologie HIV, de l'Ag HBs et de l'Ac anti HVC était négative. Le dosage des hormones thyroïdiennes était revenu normal. Le bilan immunologique fait de recherche des Ac anti DNA natifs, des anticorps anti nucléaires et de dosage des ANCA était négatif. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'avait retrouvé aucune anomalie. Le diagnostic de glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique a été retenu et la patiente a été traitée après trois bolus de Méthylprednisolone, avec Mycophénolate mofétile à raison de 2g/jour.

L'évolution a été marquée dès le sixième mois du traitement par une amélioration clinique, une rémission complète du syndrome néphrotique avec une protéinurie négative. La recherche de microalbuminurie était aussi négative. Ce traitement poursuivi pendant 24 mois a été bien toléré sans aucun effet secondaire. Après un recul de trois ans aucune récurrence n'a été notée.

Mots clés : Bénin, Glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique, Mycophénolate mofétile, Protéinurie, Syndrome néphrotique pur.

ABSTRACT

We report the case of a patient of 21 years old, student, single which presented a pure nephrotic syndrome steroid-dependent despite adequate treatment. A renal biopsy found a membranous glomerulonephritis. The search for HIV serology, HBs Ag and antibody HCV was negative. The dosage of thyroid hormones was normal. The immunological balance makes search for anti DNA, anti nuclear antibodies and ANCA was negative. The thoraco-abdominal and pelvic tomodensitometry had found no abnormalities. Idiopathic membranous nephropathy diagnosis was made and patient was treated after three bolus of methylprednisolone with Mycophenolate mofetil at a rate of 2g/day.

The evolution was marked by the sixth month of treatment with clinical improvement, complete remission of nephrotic syndrome with negative proteinuria. The microalbuminuria was also negative. This treatment continued for 24 months was well tolerated without any side effects. After three years no relapse was noted.

Keywords : Benin, Idiopathic membranous glomerulonephritis, Mycophenolate mofetil, Proteinuria, Pure nephrotic syndrome.

CAS CLINIQUE

Mademoiselle D. C. âgée de 21 ans, étudiante, célibataire, habitant un quartier de Cotonou, était reçue en consultation le 02 mai 2012 pour œdème des membres pelviens associés à une bouffissure matinale du visage. L'interrogatoire notait que le début des symptômes remontait à trois semaines avant cette consultation. Il n'y avait pas de d'hématurie. Les antécédents personnels ne rapportaient rien. Il faut noter une hypertension artérielle familiale chez la mère.

L'examen clinique objectivait syndrome œdémateux de type rénal fait d'œdèmes des membres pelviens bilatéraux, mous, indolores prenant le godet associés à une bouffissure matinale du visage. Elle présentait aussi une ascite de grande abondance. Le poids était de 62Kg. Les autres constantes étaient : tension artérielle= 126/64 mmHg, fréquence cardiaque= 96 battements/minute, fréquence respiratoire = 18 cycles /minute. Les bruits du cœur étaient réguliers. L'examen pulmonaire et oto-rhino-laryngologique était normal. Le reste était sans particularité.

La biologie révélait : un syndrome néphrotique fait de protéinurie = 6,80 g/24h, protidémie = 50g/l, albuminémie = 17,64g/l. Le compte d'Addis montrait une absence d'hématurie microscopique et une leucocyturie non significative. L'électrophorèse des protéines urinaires retrouvait un profil sélectif avec un taux d'albumine = 86,0%. La créatininémie (=10 mg/l), les transaminases et l'ionogramme sanguin étaient normaux. Il faut noter une dyslipidémie avec Cholestérolémie totale = 4,31 g/l; une cholestérolémie HDL = 0,30 g/l et une triglycéridémie = 2,5 g/l. Les sérologies du virus de l'immunodéficience humaine, des virus de l'hépatite B et C étaient négatives.

Les autres examens paracliniques montraient à l'échographie rénale des reins de taille normale, bien différenciés sans dilatation des cavités pyélocalicielles. L'électrocardiogramme inscrivait un rythme sinusal régulier avec une tachyarythmie par extra systoles jonctionnelles. L'échodoppler cardiaque mettait en évidence un ventricule gauche non dilaté. La fonction systolique du ventricule gauche était conservée avec une fraction d'éjection du ventricule gauche = 65%. Le péricarde était sec et il n'y avait pas de thrombus. Aucune autre anomalie n'avait été retrouvée. Au total, il s'agissait d'un syndrome néphrotique pur sans aucun signe extra rénal.

Le traitement institué comprenant d'abord un repos, un régime pauvre en sel et moins gras, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Pé-rindopril), une corticothérapie faite de Prednisone à 1mg/kg, et traitement adjuvant fait d'inhibiteur de pompe à proton (Oméprazole), de supplémentation de calcium et de vitamine D. La prescription médicale comportait également des diurétiques (Furosémide: 500mg/j, Spironolactone/Hydrochlorothiazide: 25/15mg), des statines (Atorvastatine) et d'un anticoagulant (Fluindione).

L'évolution était marquée à 3 mois par la baisse de la protéinurie à 0,97g/24h qui a été suivie d'une diminution de la corticothérapie. Au 5^{ème} mois, la protéinurie est remontée à 4,89g/24h traduisant une cortico-dépendance. Une augmentation de la posologie de Prednisone était envisagée. La recherche de signes extra-renaux était revenue négative. Le dosage des anticorps anti DNA natifs, anticorps antinucléaires et des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles était négatif. Au 6^{ème} mois, plusieurs complications apparaissaient. Elle avait d'abord présenté une

inflation hydrique avec importante rétention hydro-sodée difficile à contrôlée (Prise de poids de 10kg), puis une pneumonie traitée efficacement par antibiotique. Un abcès du pied gauche avait nécessité une mise à plat, pansements réguliers, antibiothérapie, évolution satisfaisante. Une thrombophlébite poplitée et surale droite imposait une hospitalisation, optimisation de l'anticoagulation avec INR cible: 2-3. Au 7^{ème} mois une biopsie rénale était réalisée. L'examen direct révélait une absence de prolifération endo ou extracapillaire, les parois capillaires étaient rigides avec membrane basale épaissie, des expansions multiples de la paroi capillaire entourant des dépôts immuns denses. L'examen en immunofluorescence montrait des dépôts granuleux sur le versant externe de la membrane basale. Il s'agit donc d'une glomérulonéphrite extramembraneuse. Le dosage de bêta2-microglobuline urinaire n'a pu être réalisé.

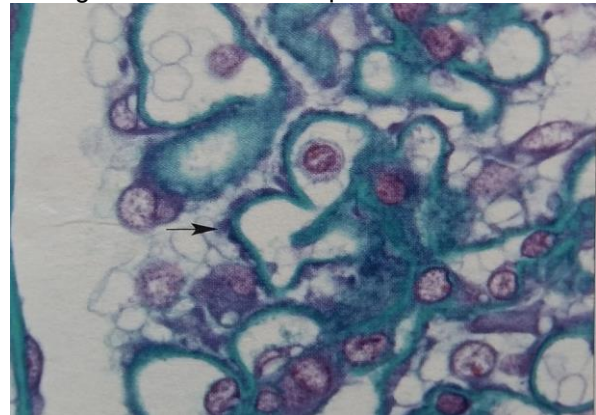


Figure 1: Glomérulonéphrite extramembraneuse (Présence de dépôts denses immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire) [1].

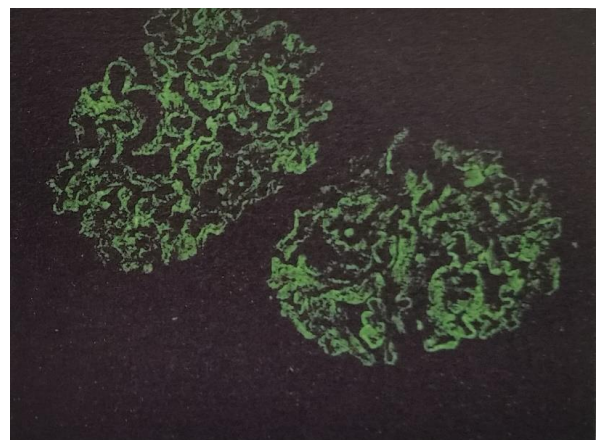


Figure 2: Glomérulonéphrite extramembraneuse (Immunofluorescence avec un anticorps anti-IgG) [1].

La recherche de cause secondaire était infructueuse car le bilan thyroïdien était normal, le bilan syphilitique (TPHA et VDRL) était négatif et le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'avait pas trouvé d'anomalie. Il faut donc conclure à une glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique. La prise en charge était poursuivie par un bolus de MéthylPrednisolone pendant 3 jours de suite, relais avec Prednisone 1mg/kg suivi de diminution progressive des doses. Un traitement immunosuppresseur fait de Mycophénolate Mofétil 2g/j était institué. Au 3^{ème} mois de ce traitement elle a présenté une amélioration clinique avec régression progressive de l'œdème (Perte de poids), la protéinurie était revenue à 1,09g/24h. Au 6^{ème} mois de traitement immunosuppresseur, la protéinurie était devenue négative (0,075g/24h) et une microalbuminurie Négative (15mg/24h). Au 24^{ème} mois, la protéinurie et la microalbuminurie restaient négatives. Il n'y avait pas de rechute, pas de récurrence, ni d'effets secondaires du traitement. Le Mycophénolate mofétil était arrêté au bout de 24 mois. Aucune récurrence n'a été notée après un recul de 36 mois.

Le traitement immunosuppresseur le plus indiqué fait appel au protocole établi par Ponticelli et al. [2]. Ce traitement consiste en une alternance de corticoïdes et d'un agent Alkylant (Chlorambucil ou Cyclophosphamide) comprenant une succession de trois périodes de traitement de deux mois identiques. Aux mois M1, M3 et M5, les patients reçoivent un bolus intraveineux de Méthylprednisolone de 1g pendant 3 jours, suivi d'une corticothérapie orale par Prednisone à la dose 0,5 mg/kg/jour pendant 27 jours. Aux mois M2, M4 et M6, les patients reçoivent Chlorambucil 0,4mg/kg/jour ou du Cyclophosphamide par voie orale à la dose de 2mg/kg/jour pendant 30 jours [3, 4]. Les alkylants peuvent engendrer plusieurs effets secondaires dont les plus redoutables sont la cystite hémorragique et la toxicité gonadique, infection, toxicité de la moelle osseuse [5, 6].

Ce protocole s'est heurté à la réticence de la patiente et de ses parents vis-à-vis des effets

secondaires (désir de maternité). Compte tenu du jeune âge de notre patiente en absence de plateau technique adéquat permettant un meilleur contrôle des résiduels des anticalcineurines (Ciclosporine A et Tacrolimus), nous avons retenu de commun accord avec la patiente et ses parents le Mycophénolate mofétil. Ce produit fait partie des principaux médicaments indiqués dans le traitement des glomérulonéphrites extramembraneuses idiopathiques. Mais il existe très peu d'informations sur la posologie, la durée du traitement et le risque de rechute.

Le mycophénolate mofétil inhibe de façon spécifique la voie de synthèse de novo des bases purines en épargnant la voie de sauvetage. Cette inhibition permet dans une certaine mesure une action plus spécifique sur les lignées lymphocytaires qui utilisent préférentiellement cette voie de synthèse. Le mycophénolate mofétil a une action antiproliférative sur les lymphocytes avec une réponse diminuée en présence de mitogène et diminue la réponse humorale des lymphocytes B [5].

Miller et al. et Polenakovic et al. ont rapporté les premières études ouvertes sur mycophénolate mofétil qui ont suggéré un effet bénéfique de ce produit [7, 8]. Deux études randomisées ont suggéré un effet comparable de l'association corticoïdes-Mycophénolate mofétil et du protocole « Ponticelli ». La dose de mycophénolate mofétil employée était de 2g/jour pendant six mois associée à 0,5mg/kg/jour de Corticoïdes huit à 12 semaines [8, 9]. Le mycophénolate mofétil a pour avantage par rapport aux agents alkylants l'absence d'effet gonadique [5].

CONCLUSION

Il s'agit d'un cas de GEM idiopathique d'évolution favorable après traitement par mycophénolate mofétil. Ce traitement a été bien supporté et après 36 mois, il n'y a pas de rechute.

Déclaration de conflit d'intérêt : Aucun

REFERENCES

- 1- Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Néphrologie. 3^{ème} édition. France : Elsevier ; 2003. 335p.
- 2- Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, Grassi C, Limido D, Pasquali S, Volpini T, Sasdelli M, Locatelli F. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1984 ; 310 : 946-50.

- 3- Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasqualli S, Sasdelli M, Redaelli B, Gissi C, Pozzi C, Bizzarri D, Banfi G. A 10 year follow-up of a randomised study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 1600-4.
- 4- Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, Melis P, Valzorio B, Sasdelli M, Pasquali S, Pozzi C, Piccoli G, Lupo A, Segagni S, Antonucci F, Dugo M, Minari M, Scalia A, Pedrini L, Pisano G, Grassi C, Farina M, Bellazzi R. A randomised study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 444-50.
- 5- Mercadal L. Glomérulonéphrite extramembraneuse. *Néphrologie et Thérapeutique* 2003 ; 6 : 507-17.
- 6- Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007 ; 20 : 268-87.
- 7- Miller G, Zimmerman R, Radhkrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 (2) : 250-6.
- 8- Polenakovic M, Grcevska L, Dzikova S. Mycophenolate mofetil in the treatment of idiopathic stages III-IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1233-4.
- 9- Nayagam LS, Ganguli A, Rath M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V, Jha V. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis : a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 23 : 1926-30.
- 10- Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, Tse KC, Chan KW, Lai KN, Tang CS. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology* 2007 ; 12 (6) : 576-81.