

Traitements des GEM

Antoine Durrbach
CHU Kremlin-Bicêtre

Séminaire juin 2004 www.cuen.org

GEM

Nombreuses Présentations :

- Protéinurie → Syndrome néphrotique
- Insuffisance Rénale
- Primitive ou secondaire
- Evolution variable
 - 30% rémission complète à 6 mois

Séminaire juin 2004 www.cuen.org

Qui Traiter

- Les formes chroniques :
 - 6 mois d'évolution
 - Protéinurie importante
- Les formes primitives et quelques formes secondaires
- Traitement plus précoce
 - Syndrome néphrotique très sévère
 - Progression de l'IR

Séminaire juin 2004 www.cuen.org

Objectifs Thérapeutiques

- Protéinurie
 - Négativation de la protéinurie
 - Obtention d'une protéinurie faible
 - <0,4g/j Rémission complète
 - <1g/j Rémission incomplète
 - Réduction de la protéinurie
- Réduire la progression de l'Insuffisance rénale

Séminaire juin 2004 www.cuen.org

Traitement symptomatique

- Régime sans sel et diurétique
- Diète protéique ?
 - Forme modérée (réduit l'évolution de l'insuffisance rénale)
 - Syndrome néphrotique sévère : plutôt non (dénutrition)
- Dyslipidémie
- Anticoagulant :
 - Albuminémie < 20 g/l

Séminaire juin 2004 www.cuen.org

Traitements des GEM

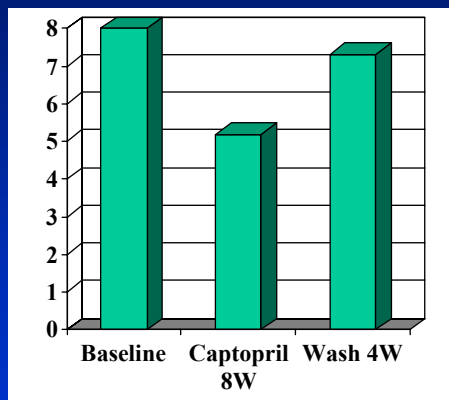
- Réduction de la protéinurie
 - IEC
 - ARA II
- Immunosupresseurs
 - Stéroïdes
 - Cytostatiques (alkylants)
 - Ciclosporine
 - Inhibiteurs de la synthèse des purines
 - Rituximab

Séminaire juin 2004 www.cuen.org

GEM primitive : IEC

N=14	baseline	Enalapril	p
PAM	103 +- 12	99.6 +- 11	0.05
Proteinurie	7.1 +- 4.9	5 +- 2.9	0.05
Cl Albumine	0.0043	0.0017	0.05

GEM primitive : IEC



■ Protinurie

11 malades
P < 0,05

GEM Primitive : Stéroïdes

- GEM Chronique avec Syndrome néphrotique et IRC
- Traitement Corticoïdes :
 - Bolus 1g x 3 tous les 2 mois
 - 0,5 mg/kg/j entre
- Efficacité
 - Absence de syndrome néphrotique : 26%, 32%, 40% (1, 2, 3 ans)
- Effets secondaires (1/47 malades)

GEM primitives : Chlorambucil

- GEM Chronique avec Syndrome néphrotique et IRC
 - Etude randomisée
- Traitement
 - Groupe CA : Chlorambucil Methyl prednisolone:
Bolus 1g x 3 tous les 2 mois en alternance Chlorambucil
0,5 mg/kg/j entre
 - Groupe ST :Corticoïdes :
Bolus 1g x 3 tous les 2 mois
0,5 mg/kg/j entre

Sd Nephro =0	Goupe CA	Groupe ST	
1 an	58	26	0.002
2 an	54	32	0.029
3 an	66	40	0.011
4 an	62	42	ns

GEM primitives : Chlorambucil

- **Indications**
 - Syndrome néphrotique important
 - Dégradation de la Fonction rénale
- **Bénéfices :**
 - Sur la protéinurie
 - Rémission plus longue Chlorambucil Méthylprednisolone
- **Inconvénients**
 - Peu d'effets secondaires immédiats (4/47 malades)
- **Questions :**
 - Effets secondaires au long cours : Leucémie, Fibrose pulmonaire ?

Séminaire juin 2004 www.cuen.org

GEM : Endoxan IV

- Etude randomisée 26 GEM avec Sd Néphrotique ou IRC
- Bolus Stéroïdes --> Stéroïdes
--> Stéroïdes + 6 bolus Endoxan 750mg/m²
- Insuffisance rénale --> IRT
 - 4/13 groupe ST
 - 4/13 EDX
- Pas de différence de protéinurie

Séminaire juin 2004 www.cuen.org

Falk, Ann Int Med 1992, 116, 438

GEM primitives : Endoxan IV

- Etude non randomisée : 18 malades

Stéroïdes 1g/j x 3 Mois 1,3,5 puis Prednisone 0,5 mg/kg/j Mois 1, 3, 5
+ Chlorambucil (Groupe 1) 0,2 mg/kg/j Mois 2, 4, 6

Ou Stéroïdes 1g/j x 3 Mois 1,3,5

Endoxan (Groupe 2) 750 m2 chaque mois

	CA	EDX	
Créat MO	260	218	
Créat M12	186	297	P<0.001
Réduction protU/créat	2.6g/10mmol	3.1g/10mmol	ns

Séminaire juin 2004ww.cuen.org

Reicert, Annals, 1994, 121, 328

GEM primitives : Endoxan PO vs CA

Etude non randomisée (20 malades)

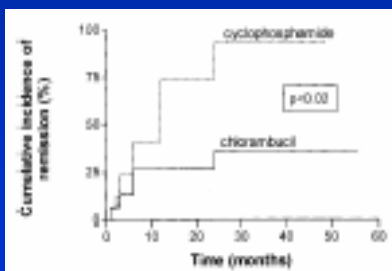
Tous : Stéroïdes

Bolus 1g/j x 3 chaque mois

Prednisone 0,5 mg/kg/j Mois 1, 3, 5

+ Chlorambucil (Groupe 1) 0,15 mg/kg/j Mois 2, 4, 6

Ou Endoxan (Groupe 2) 1,5 à 2 mg/kg/j Mois 2, 4, 6



	CA(n=8)	EDX(n=12)	p
Créat M0	219	274	ns
Créat M6	166	165	ns
Prot U M0	9.1	11.2	ns
Prot U M6	6.5	3	P<0,02
Remission P	3	7	
Remission C	0	5	

Séminaire juin 2004ww.cuen.org

Branten,QJMed, 1998, 91, 359

GEM primitives : Endoxan PO

- Etude randomisée : 87 malades

Tous : Stéroïdes

Bolus 1g/j x 3 chaque mois

Prednisone 0,4 mg/kg/j Mois 1, 3, 5

+ Chlorambucil (Groupe CA) 0,2 mg/kg/j Mois 2, 4, 6

Ou Endoxan (Groupe EDX) 1,5 à 2 mg/kg/j Mois 2, 4, 6

	CA (n=44)	EDX (n=43)	p
Remission	82 %	93 %	ns
Rechute	30.5%	25%	ns
Arret Ttt	13.3%	4.6%	
Infection	10%	0%	
Cancer	2.3%	2.3%	

Ciclosporine

- 17 GEM idiopathiques (syndrome Nephrotique, Aug ClCr >0,8ml/min)
- 9 Stéroïdes vs 8 CsA (4mg/kg/j)

	Aug ClCreat	Dim Prot U	Rechute
Stéroïdes	+ 1,6	0	
CsA	+ 2,3	- 4,5 g/j	
p	0,02	0,02	

GEM : Ciclosporine A

- 30 GEM idiopathiques
- Randomisée
 - Captopril n = 15
 - CsA 5mg/kg/j-> 2mg/kg/j(12 mois) n = 15

	CR	PR	Rechute
Captopril	20%	13%	0%
CsA	53%	27%	25%
	P<0,008	ns	

Ciclosporine A : Mechanismes d'action

- Vasoconstriction artériolaire
- Immunologique ?
- 41 GEM 3 à 6 mois CsA 4 à 5mg/kg/j

	Protéinurie	PA	GFP	Pore Size	IgG
CsA	7,3->3,2 g/j	nc	nc	+ 25%	nc

- 14 GEM CsA vs Enalapril (Randomisée, Cross over)

	PA	proteinurie	GFR	Dextran
Enalapril	- 8mmHg	nc	nc	nc
CsA	nc	-56%	nc	+ 25%

GEM primitives : IMUREL

- 13 GEM
- Prednisolone (20-60 mg/j) + Imurel 1,5-2,7 mg/kg/j
- 10 réponses, 4 arrêts de traitement
- Biologie
 - Créat 229+/-161mmol/l --> 163+/-65mmol/l
 - ProtU 11,8+/-1,8g/j --> 3,25+/-1g/j
- Effets secondaires = 0

MMF

- 16 GEM primitives
 - 15 GEM stéroïde résistants
 - 6 GEM Cytostatiques résistants
 - 5 GEM Ciclosporine A résistants
- MMF (500 --> 2000 mg/j)
- Evolution:
 - 50% réduction créatinémie : n=6
 - 2 rémissions partielles
- Effets secondaires

Rituximab

- Anti CD20 monoclonal
- Bloque Différenciation des B et sécretion IgG
- 7 malades GEM (> 13 mois)
- Rituximab 375mg/m² , tous les 4 semaines, pendant 5 mois

semaine	Prot U	AlbU	Alb S	Créatinine	GB	CD20
0	8,6	3,5	26	124	7300	9,3%
4	3,7	2,15	29	124	7700	0%
20	3,6	1	34	115	6700	3,7%

Séminaire juin 2004ww.cuen.org

Remuzzi, Lancet, 2002, 360, 923

GEM secondaire : LED

- Etude pilote : Imurel (à vie) + Stéroïdes
 - 38 malades (45% Classe Va, 55% Classe Vb)
 - Evolution à 12 mois:
 - Réponse : 67% --> CR; 22% --> PR; 11% résistants
 - Rechute : 22% à 36 mois (50% syndrome néphrotique)
 - Insuffisance Rénale : 13% augmente de 20% créatinine à 90 mois
- Mok, AJKD, 2004, 43, 269

- Etudes Pilotes : Cell Cept + stéroïdes
 - 6 GEM endoxan résistants ou intolérants : 4 échec, 2 RP

Kapitsinou, Rheumatology, 2004, 43, 377

Séminaire juin 2004ww.cuen.org

GEM associées à l'hépatite B (HBV)

- Etude randomisée 40 malades :
 - GEM associée HBV
 - résistante aux stéroïdes
- Traitements :
 - Groupe symptomatique
 - Groupe IFNa 3.10⁶ x 3/semaine, 12 mois
- Evolution:
 - Groupe symptomatique : 50% RP
0% réponse virologique
 - Groupe IFNa --> 100% rémission Complète
80% Ac Hbe, 60% Ac HbS
20% Ag Hbe + Ag Hbs

Conclusions

- Formes primitives
 - Protéinurie modérée, IR modérée : Ttt symptomatique + IEC
 - Syndrome néphrotique +/- IR :
 - Stéroïdes
 - Stéroïdes + EDX
+ Imurel
+ Chlorambucil
+ Cell Cept ?
 - Résistants ou Contre indication : Ciclosporine A
 - Résistants ou Contre indication : Rituximab
- Formes secondaires
 - LED : stéroïdes + Imurel
Cell cept ?
 - HBV : INFa