

CLINIQUE

Néphropathie et filariose à *Loa loa*.

A propos d'un cas de réaction adverse à la prise d'ivermectine.

T. Cruel, M. Arborio, H. Schill, Y. Neveux, G. Nedelec, B. Chevalier, R. Teyssou & Y. Buisson (1)

(1) H.I.A. Val de Grâce, 74 boulevard Port-Royal 75230 PARIS Cedex 05

(2) Manuscrit n° 1651. «Clinique». Accepté le 2 juillet 1997.

Summary: Renal disease in loiasis and adverse reaction following ivermectin treatment.

*A patient with a filarial infection due to *Loa loa*, received single oral dose of ivermectin. A few hours after, he has presented a severe renal impairment. Native of the Cameroons, he was also treated for malaria. A renal biopsy has been done, because of chronic proteinuria. It has showed microfilariae in glomeruli, thickening of the basement membrane and a segmental and focal mesangial hyalinosis. By immunofluorescence microscopy there were granular deposits of IgM and C3 along this membrane. Electron microscopy has showed subepithelial electron-dense deposits. This suggests that the renal disease is immunologically induced. During the therapy, adverse reactions seemed to be related with massive liberation of filarial antigens. This is well known with diethylcarbamazine but also now, sometimes with ivermectin.*

Résumé :

*Un cas clinique d'aggravation de la fonction rénale lors du traitement d'une filariose à *Loa loa* par ivermectine pose la question des effets pathogènes de cette parasitose et de sa thérapeutique. Cette observation concerne un patient camerounais hospitalisé pour un accès palustre à *Plasmodium falciparum* chez qui on a découvert une microfilariémie à *Loa loa*. Quelques heures après la prise de 12 mg d'ivermectine, il a réalisé un tableau de néphrite aiguë. Une biopsie rénale effectuée en raison d'une protéinurie persistante a permis de mettre en évidence la présence de microfilaries dans le parenchyme rénal, ainsi que celle de dépôts de complexes immuns. Ces éléments semblent confirmer l'origine immunoallergique de l'atteinte rénale au cours de la loase. Peu parlante dans les infections chroniques non traitées, la symptomatologie devient bruyante lors de l'instauration du traitement, par libération massive d'antigènes.*

Key-words: Filariasis - Loiasis - Renal Disease - Glomerulonephritis - Ivermectin.

Mots-clés : Filariose - Loase - Néphropathie - Glomérulonéphrite - Ivermectine.

Introduction :

Filariose strictement africaine, la loase sévit à l'état endémique en Afrique centrale atteignant selon les régions 3 à 35 % de la population. Les zones d'hyperendémie sont le Cameroun, le Nigeria, le Gabon, la République centrafricaine et le Zaïre (16). D'évolution habituellement favorable, des complications neurologiques ou cardiaques peuvent s'observer.

L'atteinte rénale se résume habituellement à une protéinurie et/ou une hématurie. Mais l'apparition d'un syndrome néphrotique, voire d'une insuffisance rénale reste possible (7, 9). Pendant des années, le seul médicament disponible fut la diéthylcarbamazine (Notézine®), mais les effets secondaires parfois sévères, étaient fréquents (3) : fièvre, céphalée, nausée, arthralgie, néphropathie et surtout, encéphalite filarienne thérapeutique (2). De nos jours, l'utilisation de l'ivermectine (Mectizan®), permet de contrôler la microfilariémie sans complication majeure (4,5,14).

Cependant, la survenue au cours du traitement, d'un épisode de néphropathie aiguë chez un patient, pose la question de son mécanisme étiopathogénique, comme l'illustre l'observation que nous rapportons ici.

Observation :

Mr. X, 27 ans, camerounais, sans antécédent particulier, était hospitalisé pour accès palustre à *Plasmodium falciparum* au retour d'un séjour de 15 jours à Douala (République du Cameroun). Il était traité par quinine I.V et halofantrine.

A son entrée, le bilan biologique mettait en évidence une protéinurie à 1,2 g/l, sans hématurie ni leucocyturie. La créatininémie et l'urémie étaient normales.

Il existait une hyperéosinophilie discrète à 1060 / mm³ et la recherche de parasites sanguicoles sur frottis sanguins mettait en évidence une microfilariémie à *Loa loa* estimée à 400 microfilaries / ml de sang (ce taux, obtenu par comptage sur lame, apparaît faible).

Un traitement par ivermectine en dose unique de 12 mg était prescrit.

Quelques heures plus tard, apparaissait un tableau de néphrite aiguë avec, à l'examen clinique :

- une fièvre à 39°C, des céphalées et une baisse de l'état général,
- des myalgies, des arthralgies et des lombalgies,
- un purpura.

D'un point de vue biologique on notait :

- un syndrome inflammatoire avec V.S. à 48 mm (3<N<7) à la première heure et élévation de la protéine C réactive à 7,7 mg/l (N< 6),

- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles,
- un syndrome néphrotique avec :
 - hématurie microscopique à 52750 H / mn (N<500),
 - protéinurie jusqu'à 10,8 g / 24 h (N= 0),
 - hypoalbuminémie à 27,7 g / l au deuxième jour (38<N<50),
- une créatininémie stable entre 120 et 140 mmol / l (53<N<120),
- un dosage des fractions C3, C4 et CH50 du complément dans les limites de la normale,
- une élévation isolée des IgG plasmatiques à 24.55 g/l (6.9<N<14),
- l'absence de cryoglobulinémie, alors que les complexes immuns circulants n'étaient pas dosés,
- enfin, la présence d'une microfilarurie.

Les signes cliniques et biologiques se normalisaient au cinquième jour.

Seule, la persistance d'une protéinurie à 0,8 g/ 24 h. justifiait la réalisation d'une ponction biopsie rénale à distance de l'épisode aiguë.

Un examen histologique sur coupe paraffinée avec coloration en hématoxyline-phloxine- safran, trichrome et hexaméthylène était réalisé ainsi qu'une étude en immunofluorescence directe et en microscopie électronique.

L'histologie standard

Elle permettait de mettre en évidence les lésions élémentaires glomérulaires:

- épaissement de la membrane basale sans spicule ni dédoublement,
- sclérose mésangiale ou hyalinose à disposition segmentaire et focale,
- présence modérée d'un infiltrat inflammatoire à type de polynucléaire.

L'interstitium, le parenchyme tubulaire et les vaisseaux artériolaires restaient dans les limites de la normale.

Mais surtout, on retrouvait la présence de microfilaraires de type *Loa loa* dans les glomérules, les chambres urinaires et même les capillaires artériolaires (fig. 1). Il était observé jusqu'à 3 microfilaraires par glomérule.

L'immunofluorescence directe

Elle visualisait la présence des dépôts de complexes immuns:

- fluorescence intense et granuleuse en présence des anticorps anti- IgM et anti- C3,
- légère fluorescence avec les anticorps anti- chaînes légères lambda et kappa,
- absence de réaction avec les anticorps anti- IgG , IgA, C1q et anti- fibrinogène.

La microscopie électronique

Hormis les images de microfilaraires, cet examen permettait surtout de localiser les dépôts de complexes immuns. Ils apparaissaient sous la forme de dépôts denses à disposition sous-épithéliale, extra- membraneux (fig. 2).

Une seconde dose d'ivermectine était prescrite devant la persistance de la microfilarémie sans aucun incident. L'évolution était satisfaisante. Il n'a pas été réalisé de biopsie de contrôle à distance.

Figure 1.

Microfilaire dans un glomérule (æ).Épaississement de la membrane basale (Ô) (HES ,x 400)

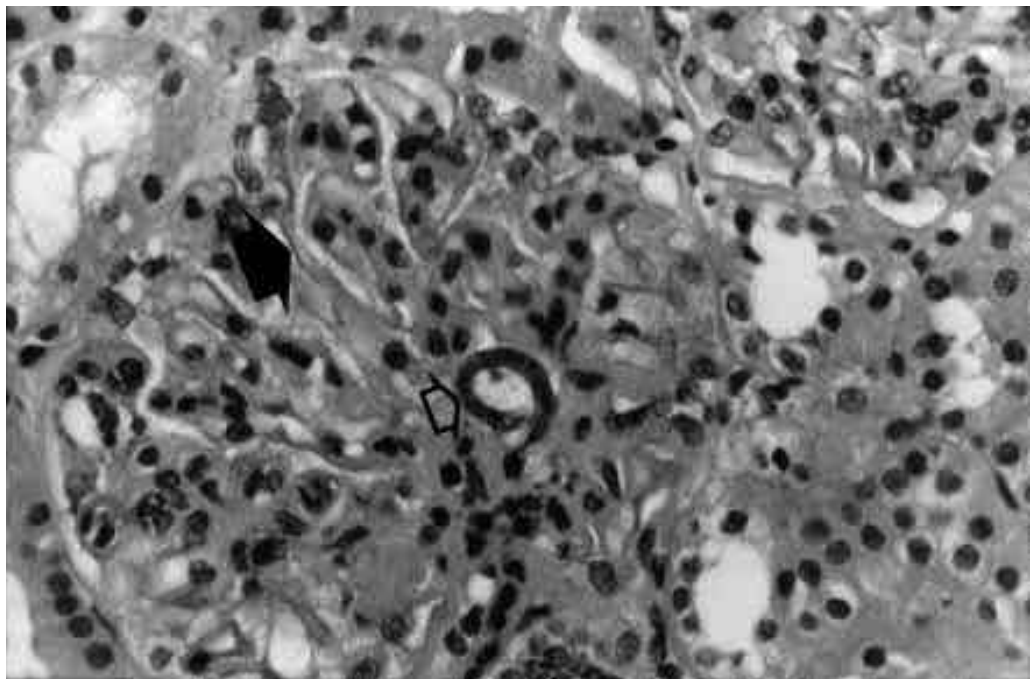
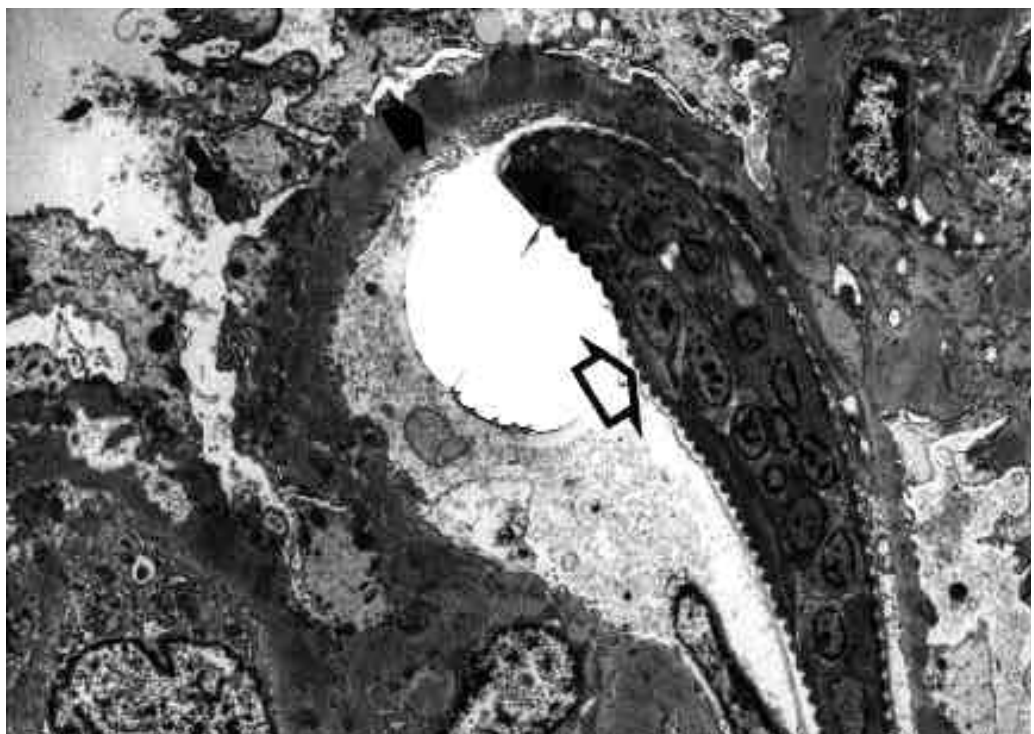


Figure 2.

Microscopie électronique :microfilaire (æ) et dépôts de complexes immuns (Ô) dans un glomérule. (agrandissement original x 1400)



Discussion :

L'atteinte rénale est une complication souvent retrouvée dans la loase (13,17). Il s'agit de protéinurie et/ou d'hématurie isolée mais aussi de glomérulonéphrite extra-membraneuse, de glomérulonéphrite mésangioproliférative, ou de hyalinose segmentaire et focale. Ces lésions surviennent lors des parasitoses chroniques, anciennes ou répétées. La présence de microfilaries dans le rein a été plus rarement décrite. Des mécanismes immunoallergiques par dépôts de complexes immuns sur la membrane basale glomérulaire sont probablement à l'origine de ces néphropathies (glomérulonéphrite d'hypersensibilité de type III) (11). En effet, d'une part, la loase est la filariose la plus immunogène et d'autre part, en microscopie électronique, des antigènes filariens ont pu être mis en évidence au niveau des dépôts extra-membraneux (10). Une élévation des facteurs rhumatoïdes ou de certains auto-anticorps a également été décrite (1). Ces dépôts s'accumulent à bas bruit dans les affections chroniques.

Au cours du traitement, l'aggravation des phénomènes immunoallergiques par lyse des microfilaries et libération massive d'antigènes est probable, entraînant alors une réaction aiguë, comme dans notre observation. On comprend, dans cette hypothèse, la possibilité de réaction adverse avec toute substance responsable d'une lyse parasitaire brutale. Ces effets, le plus souvent neurologiques, étaient bien connus dans les cas de microfilarémie élevée avec l'utilisation thérapeutique de la diéthylcarbamazine. L'utilisation actuelle de l'ivermectine est généralement beaucoup mieux supportée (12,15) : toutefois, des effets secondaires parfois graves ont été rapportés dans la littérature (6) et notamment des troubles neurologiques (8), ce qui n'est pas le cas dans notre observation. D'autres hypothèses diagnostiques à cette néphropathie apparaissent moins probables mais doivent être évoquées :

- une interaction médicamenteuse entre ivermectine et halofantrine jamais décrite à ce jour,
- une allergie à l'ivermectine, mais le patient n'en avait jamais consommé auparavant.

Conclusion :

Cette observation permet de confirmer la fréquence de l'atteinte rénale dans la loase. Elle suggère l'origine immunoallergique de ces néphropathies. Dans notre cas, les dépôts chroniques de complexes immuns se sont traduits cliniquement par une simple protéinurie. La libération massive d'antigènes lors de l'instauration du traitement a entraîné une réaction aiguë malgré le faible taux sanguin de microfilaries, mais avec de nombreux parasites dans les glomérules.

Ceci incite à la prudence dans la mise en route de tout traitement antifilarien. Cette notion bien connue avec l'utilisation de la diéthylcarbamazine apparaît également valable avec l'utilisation plus récente, et apparemment moins toxique, de l'ivermectine.

Références bibliographiques

1. ADEBAJO AO, AKINSOLA A, MAIZELS RM, CAWSTON TE & HAZLEMAN BL - Rheumatoid factor and rheumatoid factor isotypes in loiasis with and without accompanying glomerulonephritis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1992, **86**, 667-669.
2. BOULESTEIX G & CARME B - Encéphalite au cours du traitement de la filariose à *Loa-loa* par la diéthylcarbamazine. A propos de 6 observations. *Bull Soc Path Ex*, 1986, **79**, 649-654.
3. CARME B, DANIS M & GENTILINI M - Traitement de la filariose à *Loa-loa* : complications, résultats (à propos de 100 observations). - *Méd Mal Infect*, 1983, **13**, 184-188.
4. CARME B, EBIKILI B, MBITSI A & COPIN N - Essai thérapeutique de l'ivermectine au cours de la loase à moyenne et forte microfilarémie. *Ann soc belge méd trop*, 1991, **71**, 47-50.
5. CHIPPAUX JP, ERNOULD JC, GARDON J *et al.* - Ivermectin treatment of loiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1992, **86**, 289.
6. CHIPPAUX JP, GARDON-WENDEL N, KAMGNO J, GARDON J, DUCORPS M & BOUSSINESQ M - Effets secondaires sévères chez les sujets atteints de loase après traitement par ivermectine. *Méd Trop*, 1995, **55**, 43.
7. CHUGH K, SINGHAL P *et al.* - Acute glomerulonephritis associated with filariasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1978, **27**, 630-631.
8. DUCORPS M, GARDON-WENDEL N, RANQUE S, NDONG W, BOUSSINESQ M *et al.* - Effets secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique par l'ivermectine. *Bull soc Path Ex*, 1995, **88**, 105-112.
9. KATNER H, EUGENE BEYT B & KROTOSKI WA - Loiasis and renal failure. *South Med J*, 1984, **77**, 907-908.
10. KLEI T, CROMWELL W & THOMPSON P - Ultrastructural glomerular changes associated with filariasis. *Am J Trop Med. Hyg*, 1974, **23**, 608-618.
11. MALIK S, McHUGH M & MORLEY A - Filariasis (*Loa-loa*) associated with membranous glomerulonephritis. Demonstration of filarial antigen. *Kidney int*, 1981, **20**, 157-160.
12. MARTIN-PRÉVEL Y, COSNEFROY JY, TSHIPAMBA P *et al.* - Tolerance and efficacy of single high-dose ivermectin for the treatment of loiasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, **48**, 186-192.
13. PILLAY VK, KIRCH E & KURTZMAN NA - Glomerulopathy associated with filarial loiasis. - *J.A.M.A.* 1973, **225**, 179.
14. RICHARD-LENOBLE D, KOMBILA M *et al.* - Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am J Trop Med Hyg*, 1988, **39**, 480-483.
15. RICHARD-LENOBLE D, KOMBILA M *et al.* - Efficacité et tolérance de l'ivermectine (Mectizan®) prescrit chez le sujet multifilarien. *Bull soc Path Ex*, 1989, **82**, 65-71.
16. RODHAIN F & RODHAIN-REBOURG F - A propos de la distribution géographique de la loase. *Méd Mal Infect*, 1973, **3**, 429-436.
17. ZUIDEMA PJ - Renal change in loiasis. *Folia med neerl*, 1971, **14**, 168-172.