

# Résultats à long terme chez les patients transplantés rénaux traités par l'eculizumab inscrits dans le registre mondial du syndrome hémolytique et urémique atypique

Manuelle Rongy<sup>1</sup>, Gema Ariceta<sup>2</sup>, Imad Al-Dakkak<sup>3</sup>, Katerina Anokhina<sup>4</sup>, Gianluigi Ardissino<sup>5</sup>, Larry A Greenbaum<sup>6</sup>, Gurinder Kumar<sup>7</sup>, Christoph Licht<sup>8</sup>, Andrew Siedlecki<sup>9</sup>, Johan Vande Walle<sup>10</sup>



<sup>1</sup>Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Paris, France; <sup>2</sup>Paediatric Nephrology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Espagne; <sup>3</sup>Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, Massachusetts, Etats-Unis; <sup>4</sup>Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Zurich, Suisse; <sup>5</sup>Center for HUS Prevention Control and Management, Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italie; <sup>6</sup>Division of Pediatric Nephrology, Emory University School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia, Etats-Unis; <sup>7</sup>Department of Paediatrics, Sheikh Khalifa Medical City, Abu Dhabi, Emirats Arabes Unis; <sup>8</sup>Division of Nephrology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; <sup>9</sup>Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Etats-Unis; <sup>10</sup>Pediatric Nephrology Unit, Ghent University Hospital, Ghent, Belgique

## Contexte

- Le registre mondial du SHUa (NCT01522183), lancé en 2012<sup>1</sup>, est la plus grande base de données en vie réelle sur les patients atteints de SHUa et fournit des informations essentielles sur l'évolution de la maladie et les résultats pour les patients
- Avant la mise à disposition de l'eculizumab, un anticorps monoclonal humanisé inhibiteur de la fraction C5 du complément, les patients atteints de SHUa présentaient un risque élevé de récurrence de la maladie et de perte du greffon après une transplantation rénale
- Si l'eculizumab en pré-transplantation est manifestement efficace chez les patients atteints de SHUa recevant une greffe de rein<sup>2</sup>, les résultats à long terme du traitement par eculizumab nécessitent une évaluation plus poussée durant la période de péri-transplantation
- Nous présentons ici les données démographiques, les caractéristiques cliniques et les résultats des patients inscrits dans le registre atteints de SHUa qui ont reçu une transplantation rénale, ont commencé un traitement par eculizumab dans la période péri-transplantation et ont eu ≥ 3 ans de suivi.

SHUa, syndrome hémolytique et urémique atypique  
1. Licht C, et al. *BMC Nephrology* (2015) 16:207;  
2. Siedlecki MA, et al. *KI Reports* (2019) 4:434-446.

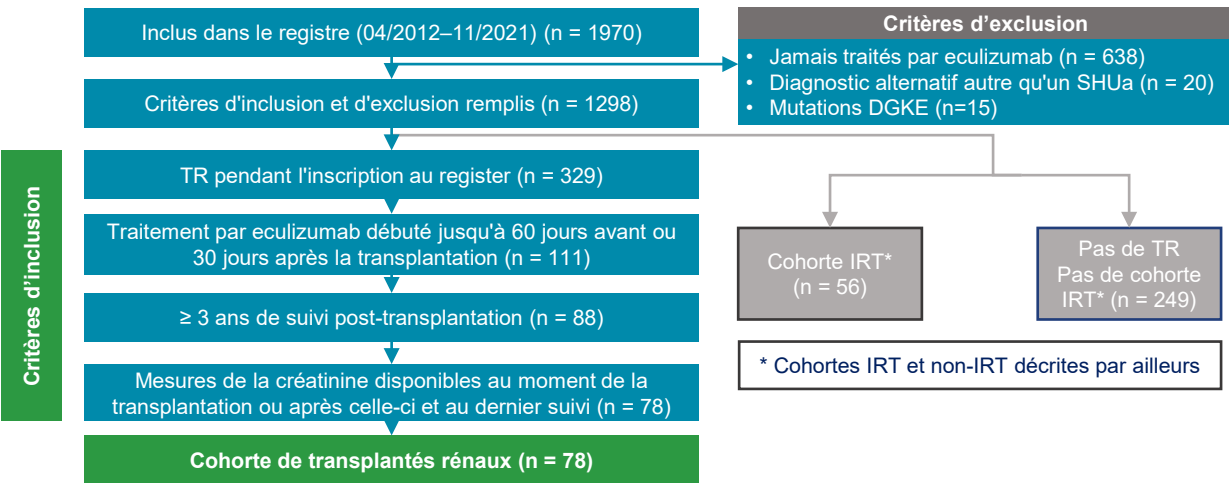
## Méthodes

- Cette analyse a inclus les patients inscrits dans le registre SHUa d'avril 2012 à novembre 2021 s'ils avaient reçu un traitement par eculizumab à un moment donné.
- Les patients avec mutations du gène DGKE ou un diagnostic ultérieur autre que le SHUa ont été exclus.
- L'analyse a porté sur les patients ayant reçu une transplantation rénale ≤ 30 jours avant d'initier l'eculizumab ou jusqu'à 60 jours après la date d'initiation avec ≥ 3 ans de suivi post-transplantation et pour lesquels des mesures de créatinine sérique étaient disponibles (début et dernier suivi).
- Les modifications de la fonction rénale, les paramètres hématologiques et les caractéristiques cliniques au dernier suivi ont été analysés.

## Résultats

- Sur 1970 patients adultes et pédiatriques, 329 répondaient aux critères d'inclusion et ont reçu une transplantation rénale et 78 patients répondaient aux critères de l'analyse (figure 1). 68% des patients étaient des adultes. Les proportions de patients de sexe féminin et de patients présentant des variants génétiques pathogènes et/ou des anticorps anti-CFH étaient conformes aux études antérieures menées sur des patients atteints de SHUa.
- La durée moyenne du traitement était de 5,7 ans (écart-type 2,4) (figure 2) et 47 patients (60 %) présentaient des variants génétiques pathogènes (tableau 1).
- Au dernier suivi, les taux médians de débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et de plaquettes étaient stables, tandis que les taux médians de lactose déshydrogénase (LDH) étaient diminués (tableau 2).

## Figure 1 : disposition des patients





DGKE, diacyl glycerol kinase epsilon; IRT, insuffisance rénale terminale; TR, transplantation rénale

## Tableau 1 : caractéristiques démographiques/de la maladie des patients au moment de l'apparition du SHUa

	Tous les patients (n = 78)	Patients pédiatriques* (n = 25)	Adultes* (n = 53)
Âge médian, années (Q1; Q3)	28 (9 ; 38)	3 (1,3 ; 6,4)	33 (28 ; 43)
Sexe féminin, n (%)	43 (55)	6 (24)	37 (70)
Tous variants pathogènes, n (%)	47 (60)	15 (60)	32 (60)
Pas de variants pathogènes lorsque testés pour ≥ 5 gènes du complément†, n (%)	17 (22)	4 (16)	13 (25)
Ac anti-CFH détectés, n (%)	12 (15)	3 (12)	9 (17)
Pas d'Ac anti-CFH détectés, n (%)	45 (58)	16 (64)	29 (55)

\*En fonction de l'âge au moment de l'apparition du SHUa  
†Le panel de gènes comprend le complément C3 et CD46, les facteurs H, I et B, et la thrombomoduline

## Figure 2 : les patients ont été traités par eculizumab pendant une durée moyenne d'environ 6 ans

	 Durée du traitement, années Moyenne (DS)	 Durée depuis la transplantation jusqu'au dernier suivi, années - Moyenne (DS)
Tous	5,7 (2,4)	6,4 (1,9)
Pédiatriques	6,6 (2,3)	7 (2)
Adultes	5,3 (2,3)	6,1 (1,8)

Les différences dans la durée du traitement et la durée entre la transplantation et le dernier suivi peuvent indiquer que certains patients ont interrompu le traitement

DS, déviation standard.

## Tableau 2 : les taux médians de DFGe et les numérations plaquettares étaient stables au moment du dernier suivi

	Total patients (n = 78)		Patients pédiatriques* (n = 25)		Adultes* (n = 53)	
	Inclusion†	Dernier suivi	Inclusion†	Dernier suivi	Inclusion†	Dernier suivi
DFGe mL/min/1,73m <sup>2</sup>	58 (17, 78)	61 (42, 75)	65 (36, 85)	62 (46, 86)	53 (16, 69)	56 (38, 72)
Numération plaquettaire x10 <sup>3</sup> /µL	222 (159, 261)	221 (181, 257)	259 (194, 301)	245 (209, 262)	211 (151, 254)	217 (177, 254)
LDH U/L	215 (164, 364)	188 (169, 227)	265 (164, 600)	222 (177, 281)	195 (163, 309)	185 (169, 206)

Données présentées : valeurs médianes (Q1, Q3)

\*En fonction de l'âge au moment de l'apparition du SHUa; †l'inclusion a été définie comme les valeurs étant disponibles le plus tôt après la transplantation.

La stabilité des paramètres hématologiques et rénaux montre que la fonction rénale est maintenue lorsque les patients atteints de SHUa sont traités par eculizumab pendant la période péri-transplantation

SHUa, syndrome hémolytique et urémique atypique; LDH, lactate dehydrogenase; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé.

## Liens d'intérêts

- Présentatrice
  - Manuelle Rongy est une employée d'Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Paris, France.
- Co-auteurs
  - Gema Ariceta est membre du conseil consultatif scientifique du registre mondial du SHUa soutenu par Alexion, AstraZeneca Rare Disease ; a reçu des honoraires de consultation d'Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Chiesi, Advicenne, Recordati Rare Diseases, Dicerna et Alnylam ; et a reçu des honoraires de conférencier d'Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Chiesi, Advicenne, Kyowa Kirin et Recordati Rare Diseases
  - Imad Al-Dakkak est un employé d'Alexion, AstraZeneca Rare Disease
  - Katerina Anokhina est une employée d'Alexion, AstraZeneca Rare Disease
  - Gianluigi Ardissino est membre du conseil consultatif scientifique du registre mondial du SHUa soutenu par Alexion, AstraZeneca Rare Disease ; et a reçu des honoraires d'Alexion AstraZeneca Rare Disease, Alnylam, Roche, Novartis et Eligo Bioscience
  - Larry Greenbaum a reçu une aide à la recherche et à la consultation de la part d'Alexion, AstraZeneca Rare Disease
  - Gurinder Kumar ne déclare pas de liens d'intérêt
  - Christoph Licht est membre du conseil consultatif scientifique du registre mondial du SHUa ; a été le coordinateur canadien des essais de l'eculizumab chez les patients atteints du SHUa financés par Alexion et AstraZeneca Rare Disease ; a reçu des honoraires de conférencier/consultant d'Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Apellis, Catalyst Biosciences, Eleva, Novartis ; et a reçu des subventions de recherche sans restriction de Fresenius et Pfizer.
  - Andrew Siedlecki ne déclare pas de liens d'intérêt
  - Johan Vande Walle est membre du conseil consultatif scientifique du registre mondial du SHUa soutenu par Alexion, AstraZeneca Rare Disease ; et a reçu des honoraires de conférencier et des frais de déplacement d'Alexion, AstraZeneca Rare Disease
- Cette étude a été sponsorisée par Alexion, AstraZeneca Rare Disease

## Résultats (suite)

- Peu de patients ont présenté des complications en post-transplantation (tableau 3). Au dernier suivi, 4 patients adultes (5 %) avaient subi une ou plusieurs transplantations ultérieures, 8 (10 %, 7 adultes) avaient été dialysés et 2 (3 %) avaient subi un échange plasmatique. Deux patients (3 %) sont décédés pendant la période d'observation (1 adulte, 1 enfant).
- Au moment du dernier suivi, 16 patients présentaient une micro-angiopathie thrombotique (MAT) post-transplantation. 4 de ces 16 patients ont présenté une MAT dans les 7 jours suivant la transplantation et le traitement a été initié après cet épisode. Sur ces 4 patients, 3 avaient reçu un diagnostic de SHUa avant la transplantation, et un seul lors de l'épisode de MAT post-transplantation. 8 des 16 patients ont connu plus d'une MAT post-transplantation. Tous ont connu leur premier épisode de MAT dans l'année qui a suivi la transplantation. La plupart de ceux qui n'ont eu qu'un seul épisode post-transplantation, l'ont eu plus d'un an après la transplantation. Les patients qui n'ont eu qu'un seul épisode de MAT post-transplantation l'ont eu plus d'un an après le traitement.
- Seuls 7 patients ont signalé de multiples complications post-transplantation, dont :
  - MAT
  - dialyse ultérieure
  - transplantation rénale ultérieure

## Tableau 3 : complications en post-transplantation

Patient	MAT après l'inclusion (transplantation)	Dialyse avant la fin de l'observation (à partir du début du traitement)	Transplantation rénale avant la fin de l'observation (à partir du début du traitement)
1	✓	✓	✓
2	✓	✓	✓
3	✓	✓	✓
4	✓	✓	
5	✓	✓	
6	✓	✓	
7	✓	✓	

## Conclusions



Il s'agit d'une étude d'observation à long terme (suivi moyen : 6,4 ans) de patients traités par eculizumab (durée moyenne du traitement : 5,7 ans) durant la période péri-transplantation dans le cadre d'une transplantation rénale



En moyenne, la fonction rénale et les paramètres hématologiques sont restés stables dans cette cohorte de patients à la fin de la période de suivi



Au cours de la période d'observation, 7 patients (9 %) présentant une MAT post-transplantation ont développé des complications conduisant à la dialyse et 3 (4 %) d'entre eux ont dû subir une nouvelle transplantation rénale

**Cette analyse suggère un impact bénéfique de l'eculizumab dans la prise en charge à long terme du SHUa chez les patients nécessitant une transplantation rénale**