

## BELATACEPT et résultats à long terme en transplantation rénale



**Pr Stéphane DECRAMER**

### Introduction

L'objectif de cette étude est de déterminer l'efficacité et la sécurité du BELATACEPT (protéine de fusion comprenant un fragment IgG1 qui se fixe sur les récepteurs CTLA 4 des lymphocytes T cytotoxiques et bloque le signal de co-stimulation transmis par les cellules présentatrices d'antigène via la liaison CD 80 / 86 au CD 28) jusqu'à 7 ans post greffe dans la cohorte BENEFIT.

### Méthodes

Etude internationale sur 3 ans, en simple aveugle, en groupes parallèles.

La population source inclut les adultes recevant une transplantation rénale, de donneur vivant ou cadavérique, avec une ischémie froide de moins de 24 heures.

Les critères d'exclusion sont : donneurs  $\geq 60$  ans ; donneurs  $\geq 50$  ans avec 2 autres facteurs de risque (accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle, créatinine  $> 1.5$  mg/dL), antécédent de transplantation d'organe solide sauf rein, transplantation concomitante d'un autre organe solide, réactivité HLA élevée ( $> 50\%$  en première greffe ou  $> 30\%$  en deuxième greffe).

Pour tous les patients, l'induction est réalisée au Basiliximab, Mycophénolate mofétil, et glucocorticoïdes.

Les patients (666) sont ensuite randomisés en 3 groupes entre janvier 2006 et juin 2007 :

- BELATACEPT très intensif (219) : perfusions de 10 mg/kg aux jours 1 et 5, puis aux semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, et 24. Après le sixième mois : perfusions de 5 mg/kg toutes les 4 semaines.
- BELATACEPT moins intensif (226) : perfusions de 10 mg/kg aux jours 1 et 5, puis aux semaines 2, 4, 8, 12. Après le troisième mois : perfusions de 5 mg/kg toutes les 4 semaines.

– CICLOSPORINE (231) : dosage initial entre 4 et 10 mg/kg/j, puis ajustement pour un T0 entre 150 et 300 ng/ml pendant le premier mois puis pour un T0 entre 100 et 250 ng/ml à partir du deuxième mois.

Le critère d'évaluation principal est un critère composite comprenant la survie du patient et la survie du greffon. Les critères secondaires sont la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire DFG estimé selon MDRD), l'incidence du rejet aigu, le développement de DSA, la sécurité (exprimé par cent personnes années).

## Résultats

La durée moyenne de suivi était de 84 mois. Le suivi a été complet pour 153/219 BELATACEPT intensif, 163/226 BELATACEPT moins intensif, et 131/215 CICLOS.

Amélioration de la survie du patient et du greffon avec le BELATACEPT intensif et le BELATACEPT moins intensif versus CICLOSPORINE : risques relatifs de décès ou perte du greffon respectivement de 0.57 (IC 95% 0.35- 0.95,  $p = 0.02$ ) pour le groupe intensif et de 0.57 (IC 95% 0.35- 0.94,  $p = 0.02$ ) pour le groupe moins intensif.

Pas de significativité pour la survie du patient ou la survie du greffon prises individuellement.

Amélioration du DFG à 84 mois post greffe dans les groupes BELATACEPT intensif et BELATACEPT moins intensif : DFG moyen Belatacept intensif : 70.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, Belatacept moins intensif : 72.1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, Ciclosporine : 44.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ). Cela permet même un gain de fonction rénale : Belatacept intensif : + 1.30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> par an (0.83 -1.77), Belatacept moins intensif : + 1.39 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (0.93-1.84), Ciclosporine : -1.04 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (-0.54 à -1.53) ( $p < 0.001$ ).

Diminution du taux de patients ayant développé des DSA à 84 mois dans les groupes BELATACEPT intensif et BELATACEPT moins intensif versus CICLOSPORINE, respectivement 1.4% (0.28-3.95), 3.1 % (0.84-5.36), 11.6% (7.34-15.91),  $p < 0.001$ .

Concernant la sécurité, la fréquence cumulative d'effets indésirables graves est équivalente : BELATACEPT intensif 70.8 %, BELATACEPT moins intensif 68.8%, CICLOSPORINE 76%. L'incidence d'infections sévères est similaire : 10.6/100 p-a pour le BELATACEPT intensif, 10.7/100 p-a pour le BELATACEPT moins intensif, 13.3/100 p-a pour la CICLOSPORINE.

Il n'y a pas d'élévation de l'incidence des syndromes lympho-prolifératifs dans les groupes BELATACEPT dans cette étude : chez la patients séropositifs pour l'EBV, l'incidence des cas est de 0.1 cas/100 personne année pour le BELATACEPT intensif, 0.2 cas/100 p-a pour le BELATACEPT moins intensif, 0.1 cas / 100 p-a pour la CICLOSPORINE ; chez les patients séronégatifs pour l'EBV, 1.6 cas /100 p-a pour le BELATACEPT intensif, 0 cas pour le BELATACEPT moins intensif, 0.6 cas / 100 p-a pour la CICLOSPORINE.

## Discussion

Cet article met en évidence une réduction de près de 40% du risque cumulé de décès du patient et de perte du greffon à 7 ans avec l'utilisation du BELATACEPT dans les deux schémas

thérapeutiques. Deuxièmement, le BELATACEPT permet la diminution du risque de développement de DSA, qui sont directement liés au rejet aigu du greffon. Troisièmement, il permet la conservation d'un meilleur DFG à 7 ans post transplantation, probablement par sa moindre néphrotoxicité.

La sécurité par rapport à la CICLOSPORINE est comparable, même s'il reste à explorer le réel risque d'augmentation du risque de syndrome lympho-prolifératif EBV induit chez les patients EBV-positifs en pré-transplantation, montré dans les essais de phase III, mais sans différence significative dans cette étude.

Pour terminer, nous regrettons que le BELATACEPT n'ait pas été comparé au TACROLIMUS. Cette étude ne montre pas de réelle différence entre les deux schémas thérapeutiques. Nous ne connaissons pas à ce jour l'efficacité et la tolérance dans la population pédiatrique.

*Flavio Vincenti, M.D., Lionel Rostaing, M.D., Ph.D., Joseph Grinyo, M.D., Ph.D., Kim Rice, M.D., Steven Steinberg, M.D., Luis Gaité, M.D., Marie-Christine Moal, M.D., Guillermo A. Mondragon-Ramirez, M.D., Jatin Kothari, M.D., Martin S. Polinsky, M.D., Herwig-Ulf Meier-Kriesche, M.D., Stephane Munier, M.Sc., and Christian P. Larsen, M.D., Ph.D.*

---

## Comparaison du traitement par Tacrolimus versus Mycophenolate mofetil dans le traitement d'induction de la néphropathie lupique : étude contrôlée randomisée et suivi au long cours



**Pr Stéphane DECRAMER, Dr Stéphanie TELLIER**

Cette étude ouverte, prospective, randomisée, compare l'efficacité du tacrolimus (TAC) et du mycophenolate mofetil (MMF) dans le traitement initial de la néphropathie lupique en évaluant la survenue de rechute de la maladie et l'évolution de la fonction rénale.

150 patients vivant en Chine, âgés de plus de 18 ans, remplissant au moins 4 des critères ACR du lupus érythémateux disséminé et ayant une biopsie rénale montrant une maladie active (classes III/IV/V) ont été inclus. Les patients ayant une créatininémie >200 µmol/L ont été exclus.

Tous les patients recevaient de la prednisolone à 0.6 mg/kg/jour pendant 6 semaines avec une décroissance ensuite de 5mg/jour toutes les semaines jusqu'à une dose < 10 mg/jour maintenue en continue au long cours. Les patients étaient ensuite divisés en 2 groupes, dans le premier ils recevaient du MMF en association à la dose de 2g/jour, augmenté à 3g/jour en cas de réponse clinique insuffisante à 1 mois, en 2 prises, pendant 6 mois et dans le second groupe ils recevaient du TAC à la dose initiale de 0.1 mg/kg/jour en 2 prises qui était diminué à 0.06 mg/kg/jour si la réponse clinique était satisfaisante à 1 mois. L'objectif de taux résiduel de TAC était >5 ng/ml. Les bons répondeurs recevaient ensuite de l'azathioprine à 2 mg/kg/jour en relais pendant 5 ans dans les 2 groupes. Les mauvais ou non répondeurs recevaient un traitement par cyclophosphamide

(per os ou IV) pendant 6 mois associé à une corticothérapie à forte dose pendant 6 semaines puis décroissance progressive.

Le critère principal d'évaluation était la réponse rénale complète (CR) à 6 mois et les critères d'évaluation secondaires étaient la réponse rénale partielle (PR), l'absence de réponse rénale (NR), les rechutes rénales, l'altération de la fonction rénale (diminution de la filtration glomérulaire  $\geq 30\%$  ou évolution vers l'insuffisance rénale chronique de stade 4 ou 5) et la mortalité. L'activité de la maladie était évaluée par le score SELENA-SLEDAI.

Parmi les 150 patients, 92% étaient des femmes, l'âge moyen était de 35.5 +/-12.8 ans, 81% des néphropathies étaient des stades III/IV, 67% avaient une clairance de la créatinine < 90ml/min, 43% avaient un syndrome néphrotique, 76 patients recevaient du MMF et 74 du TAC. Le taux résiduel de TAC moyen était de 7.8 +/-3.9 ng/ml (médiane 7.0)

A 6 mois, le taux de CR était de 59% dans le groupe MMF et 62% dans le groupe TAC (différence 3% (-12%, 18%),  $p=0.71$ ). Bien qu'il n'y avait pas de modification significative de la clairance de la créatinine chez les patients traités par TAC ( $p=0.78$ ), ceux traités par MMF avaient une clairance qui s'améliorait de façon significative au cours du temps ( $p<0.001$ ).

Des épisodes infectieux majeurs sont survenus chez 9.2% des patients traités par MMF et 5.4% des patients traités par TAC ( $p=0.53$ ).

Le traitement d'entretien par azathioprine a été donné à 79% des patients. Après 60.8 +/- 26 mois, une récurrence de protéinurie et une rechute de syndrome néphrotique survenaient respectivement chez 24 % et 18% des patients traités par MMF et 35% ( $p=0.12$ ) et 27% ( $p=0.21$ ) des patients traités par TAC. L'incidence cumulée d'un score de devenir associant une diminution de la clairance de la créatinine  $\geq 30\%$ , la survenue d'une insuffisance rénale chronique de stade 4/5 ou le décès à 5 ans était de 21% dans le groupe traité par MMF et 22% dans le groupe traité par TAC ( $p=0.35$ ).

Dans le sous-groupe des glomérulopathies mésangiales, le TAC apparaissait être plus efficace que le MMF (respectivement 100% de CR ou PR vs 75%,  $p=0.09$ ) mais la taille de l'échantillon de ce sous-groupe était insuffisante pour pouvoir conclure à une différence.

Les principales limites de cette étude sont le fait que ce soit une étude ouverte et que le switch vers l'azathioprine se fasse dès 6 mois de traitement alors que l'on sait que certains patients ont une réponse retardée aux traitements. Une durée de traitement d'induction étendue à 1 an afin d'évaluer son efficacité pourrait être une meilleure solution.

Par ailleurs l'absence de monitoring du MMF (taux résiduel ou AUC) a possiblement participé à sa moindre efficacité en comparaison au TAC.

**En conclusion**, cette étude montre que le TAC n'est pas inférieur au MMF, lorsque ces 2 traitements sont associés à la prednisolone, pour le traitement d'induction des néphropathies lupiques actives. Sous traitement d'entretien par azathioprine pendant 5 ans, il existe une tendance non significative de survenue plus fréquente de rechute rénale et d'altération de la fonction rénale en cas de traitement initial par TAC. Ainsi l'association TAC/corticostéroïdes peut être une alternative au traitement conventionnel par cyclophosphamide ou MMF pour le traitement

d'induction de la néphropathie lupique, particulièrement en cas d'intolérance, contre-indication ou résistance à ces traitements.

Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis : a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016;75:30-36

---

## Etude MAINTAIN : suivi à long terme comparant l'azathioprine et le mycophénolate mofétil en traitement d'entretien de la glomérulonéphrite lupique



**Pr Stéphane DECRAMER**

### Background

L'étude MAINTAIN (recrutement entre Juillet 2002 et Mars 2006) incluait 105 patients européens présentant une glomérulonéphrite lupique de classe III, IV, Vc ou Vd avec une protéinurie supérieure ou égale à 0,5 g/24h.

*Le traitement d'attaque* comportait une corticothérapie (3 bolus intraveineux puis une corticothérapie orale) associée à du cyclophosphamide selon le schéma Euro-Lupus (500 mg tous les 15 jours à 6 reprises).

Ensuite les patients ont été randomisés pour recevoir un *traitement d'entretien* soit par azathioprine (AZA) soit par mycophénolate mofétil (MMF) pendant 5 ans.

*Résultat* : non-supériorité du MMF sur l'AZA dans le maintien de la rémission de la glomérulopathie lupique.

Dans le présent article, les auteurs s'intéressent au suivi à long terme de cette population

### Résultats

Le délai médian de suivi était de 110 mois (18-156).

Sur les 105 patients inclus initialement, 13 sont perdus de vue, 5 sont décédés (2 dans le groupe AZA et 3 dans le groupe MMF) dont 4 en lien avec un sepsis et 1 décès (groupe MMF) en lien avec le lupus.

Après 10 ans de suivi :

- il n'y a pas de différence entre les deux groupes dans la survenue d'une insuffisance rénale terminale ou d'une nouvelle poussée de la glomérulonéphrite lupique
- il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la durée de suivi, le pourcentage de patients encore sous glucocorticoïdes (56 % en moyenne), la dose moyenne de prednisolone (7,0 +/- 6,2 mg/jour), le pourcentage de patients encore sous immunosuppresseurs (56 % en moyenne).

2 cancers du col ont été diagnostiqués (gr AZA) et un cancer de la thyroïde (gr MMF).

19 % des patientes du groupe AZA et 21 % des patientes du groupe MMF ont pu avoir une grossesse menée avec succès durant le suivi.

Les auteurs ont regardé les paramètres à l'inclusion qui pouvaient prédire une bonne réponse rénale au long terme. Quelle que soit la définition choisie pour définir une bonne réponse rénale au long terme, aucune des caractéristiques cliniques, biologiques ou histologiques à l'inclusion ne constituait un facteur pronostique.

L'étude des paramètres biologiques *durant la première année de traitement* a montré que seule une diminution de la protéinurie en dessous de 0,5 g/24h constituait un élément de bon pronostic sur le maintien de la rémission clinique au long cours. Une protéinurie supérieure à 0,5 g/24h durant la 1<sup>ère</sup> année avait une mauvaise valeur prédictive négative.

Des critères composites associant la protéinurie à la créatininémie et à la présence d'une hématurie n'amélioraient que très peu la valeur prédictive d'une bonne rémission clinique au long cours par rapport à la protéinurie utilisée seule.

#### **Conclusion :**

Cette étude confirme la non-supériorité du MMF par rapport à l'AZA comme traitement d'entretien de la glomérulonéphrite lupique à long terme.

Le meilleur facteur pronostique de maintien de la rémission au long cours de la GN lupique est la diminution de la protéinurie au cours de la première année de traitement ( $\leq$  à 0,5 g/24h au cours de la première année de traitement dans MAINTAIN versus  $<$  à 0,8 g/24h à 12 mois du début du traitement dans Euro-Lupus).

Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:526-31.

---

## Long-term growth hormone treatment in short children with CKD does not accelerate decline of renal function: results from the KIGS registry and ESCAPE trial



**Pr Stéphane DECRAMER, Dr Karine BROCHARD**

Suite à des expériences chez le rongeur qui ont montré que le traitement par hormone de croissance (rhGH) pouvait potentiellement induire une fibrose rénale et une altération de la fonction rénale, des inquiétudes concernant l'utilisation de rhGH à des doses supra-physiologiques chez les enfants de petite taille avec une maladie rénale chronique (MRC), ont germé.

Cette étude rétrospective a comparé la diminution du débit de filtration glomérulaire [(eDFG estimé par la formule de Schwartz utilisant la créatininémie et le facteur k de 0.55] chez des enfants avec une MRC stade II-IV recevant un traitement par rhGH à la posologie moyenne 0.33mg/kg/semaine depuis au moins 1 an et inclus dans le registre KIGS [suivi à long terme des enfants sous Genotropin®, 1995 -2012], à des enfants contrôles avec une MRC stade II-IV participant depuis au moins 1an à l'essai clinique ESCAPE [Effet du contrôle strict de la pression artérielle et de l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Ramipril 6mg/m<sup>2</sup>) sur la progression de l'insuffisance rénale chronique en pédiatrie, 1998-2007]. Elle a inclus au départ 367 patients du registre KIGS et 274 patients de l'essai ESCAPE. La réduction annuelle du eDFG a été analysée selon une étude transversale jusqu'à 10 ans de traitement par rhGH ou non, et de manière longitudinale pendant 5 ans. Les enfants ont été répartis en 3 groupes suivant leur MRC : les glomérulopathies, les hypodysplasies rénales avec ou sans reflux vésico-urétéral et les maladies rénales héréditaires ou autres.

Les 367 patients sous rhGH étaient significativement plus jeunes (âge moyen 8ans) avec une taille en déviation standard plus petite (-2.84DS) que les 274 patients ne recevant pas de rhGH (âge moyen 11.6 ans et taille -1.3DS), sans différence de sexe (72% garçons contre 61%) avec une prépondérance des hypodysplasies rénales dans les 2 groupes mais surtout dans le groupe ESCAPE (57% KIGS versus 73% ESCAPE). Le eDFG moyen était de 47.3ml/min dans le groupe ESCAPE contre 38.4ml/min dans le groupe KIGS.

97 patients sous rhGH et 113 patients contrôles ont été suivis pendant 5 ans. La réduction moyenne du eDFG toute MRC confondue ne différait pas de façon significative entre les 2 groupes soit  $-5.8\text{ml}\pm 15.8\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  chez les patients du registre KIGS et de  $-8.6\pm 13.2\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  chez les patients contrôles ESCAPE ( $p=0.17$ ). Une différence significative ( $p< 0.05$ ) concernant les patients avec une glomérulopathie (10% ESCAPE, 8% KIGS) a été mise en évidence sans réelle explication du fait du faible effectif : diminution du eDFG chez les contrôles et augmentation du eDFG chez les patients sous rhGH.

Après des analyses de régression multivariée, seuls les paramètres Taille en valeur absolue et eDFG de départ semblent corrélérer significativement à la réduction annuelle du eDFG (model  $R^2=0.121$ ) chez les patients traités par rhGH mais n'expliquent que 12.1% de la variabilité.

Cette étude, malgré le taux élevé de perdus de vue, montre qu'un traitement prolongé par rhGH n'accélère pas la diminution du eDFG chez les enfants de petite taille avec une MRC.

Mehls O, Lindberg A, Haffner D, Schaefer F, Wuhl E, for members of the German KIGS Board, Escape Trial Group. Long-term growth hormone treatment in short children with CKD does not accelerate decline of renal function: results from the KIGS registry and ESCAPE trial. *Pediatric Nephrol* (2015) 30:2145-2151.