

Efficacy and Safety of Eculizumab in Pediatric Patients Affected by Shiga Toxin–Related Hemolytic and Uremic Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

Garnier A, Brochard K, Kwon T, Sellier-Leclerc AL, Lahoche A, Launay EA, Nobili F, Caillez M, Taque S, Harambat J, Michel-Bourdat G, Guignonis V, Fila M, Cloarec S, Djamel-Dine D, de Parscaux L, Allard L, Salomon R, Ulinski T, Frémeaux-Bacchi V, Morin C, Olivier-Abbal P, Colineaux H, Auriol F, Arnaud C, Kieffer I, Brusq C. *J Am Soc Nephrol.* 2023 Sep 1;34(9):1561-1573. doi: 10.1681/ASN.000000000000182. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37303085; PMCID: PMC10482062.

Proposé par Baptiste RICHARD (b.richard3@laposte.net)

Contexte

Le “STEC-HUS” (SHU lié à une shiga-toxine) est une pathologie sévère, avec une nécessité d'épuration extra rénale en phase aiguë d'environ 50% et une fréquence des séquelles rénales à long terme supérieure à 30%.

La physiopathologie du STEC-HUS est encore imparfaitement comprise, et une activation de la voie alterne du complément a été récemment mise en cause comme une des voies possibles des lésions d'organe.

Au vu du manque de thérapie ciblée contre le SHU typique, la tentative d'un traitement par l'ECULIZUMAB, un anticorps monoclonal dirigé contre la voie alterne semble être intéressante pour diminuer la morbidité de la pathologie.

Objectif de l'étude :

- Analyse de l'ECULIZUMAB sur la durée initiale d'épuration extra rénale dans les STEC-HUS.
- Analyse de l'ECULIZUMAB sur les atteintes extra-rénales dans les STEC-HUS.
- Analyse de la sécurité d'utilisation de l'ECULIZUMAB dans les STEC-HUS.

Méthodes

Essai thérapeutique, prospectif, multicentrique (18 centres français), contrôlé et randomisé, en simple aveugle.

Inclusion : Patients âgés de 1 mois à 18 ans, atteint d'un STEC-HUS + sans signe de sévérité.

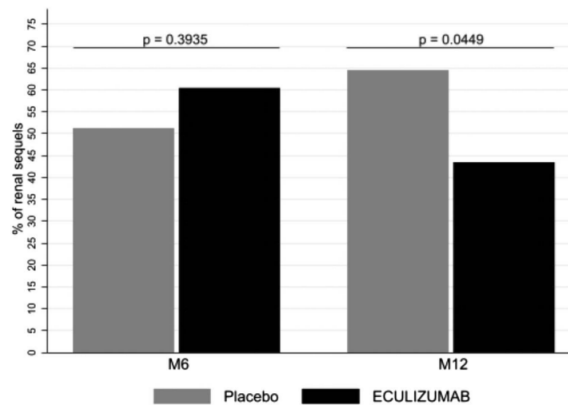
Résultats

100 patients ont été randomisés et inclus avec un suivi de 1 an.

Les 2 groupes étaient comparables initialement.

- **Absence de différence significative sur la diminution de la durée d'épuration extra rénale** avec un temps total d'épuration extra rénale < 48h après début du traitement (Placebo 48% vs Eculizumab 38%, $p = 0,313$).
- Absence de différence significative sur l'évolution des paramètres sanguins.
- **Absence de différence significative sur les atteintes extra rénales** (Placebo 80% vs Eculizumab 86%, $p = 0,424$).
- Absence de différence significative sur les atteintes neurologiques (Placebo 12.5% vs Eculizumab 8%, $p = 0.52$).

- Tendance non significative à la diminution des atteintes cardiaques (Placebo 10,42% vs Eculizumab 2,04%, $p = 0,111$).
- Absence de différence significative sur les effets indésirables du traitement.
- **Diminution significative sur les séquelles rénales à 1 an de l'épisode aiguë** (Placebo 64,44% vs Eculizumab 43,48%, $p = 0,04$).



Conclusion :

L'ECULIZUMAB ne semble pas avoir d'effet rénal ou extra rénal à la phase initiale du STEC-HUS, mais semble améliorer le pronostic rénal à moyen terme (1 an). De nouvelles études plus importantes ainsi qu'un suivi au plus long terme semble nécessaire pour appuyer ces résultats.

Les + / Les - :

Les - :

- Blocage total de la voie alterne du complément non atteint chez tous les patients traités par ECULIZUMAB.
- Suivi court de 1 an.
- Exclusion des patients sévères.
- Résultat positif sur un critère de jugement secondaire et composite (DFG < 90 mL/min/1.73m² et/ou TA > 95e percentile et/ou rapport protéinurie/créatininurie > 0.02 g/mmol). Seule la protéinurie différait entre les groupes. Balance Bénéfice/Risque de l'ECULIZUMAB pour améliorer la protéinurie à 1 an ?

Les + :

- Etude randomisée, contrôlée, multicentrique, en simple aveugle, de qualité.
- Première étude randomisée et contrôlée sur le sujet.
- Etude en ITT.
- Bonne tolérance de l'ECULIZUMAB dans cette indication.

Autres articles / pour aller plus loin sur le sujet :

1. Istein JT, Beutel G, Fleig S, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin producing E. coli O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3807–3815. doi:10.1093/ndt/gfs394
2. Percheron L, Gramada R, Tellier S, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(8):1385–1394. doi:10.1007/s00467-018-3903-9