

Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies *in vivo* in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study

Fredrik Uhlin , Wladimir Szpirt , Andreas Kronbichler , Annette Bruchfeld, Inga Soveri , Lionel Rostaing , Eric Daugas , Arnaud Lionet , Nassim Kamar , Cédric Rafat , Marek Mysliveček, Vladimír Tesář, Anders Fernström , Christian Kjellman, Charlotte Elfving, Stephen McAdoo, Johan Mölne, Ingeborg Bajema, Elisabeth Sonesson, Mårten Segelmark

Publication: JASN April 2022, 33 (4) 829-838; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021111460>

Mots-clés : Syndrome de Goodpasture – Anti-MBG – Imlifidase – Endopeptidase - GNRP

Introduction

Le syndrome de Goodpasture reste associé à un mauvais pronostic rénal, malgré l'initiation du traitement de référence qui repose sur la corticothérapie, le Cyclophosphamide et les échanges plasmatiques, en particulier en cas d'IRA sévère initiale ou de prise en charge tardive. Les anticorps anti-MBG sont pathogènes *in vivo* et sont dirigés contre le collagène de type IV au sein de la membrane basale glomérulaire et pulmonaire.

L'imlifidase (IdeS) est une endopeptidase provenant du *Streptococcus pyogenes*, elle permet le clivage et la dégradation des IgG humaines. Son utilisation est notamment validée pour la désensibilisation anti-HLA avant transplantation chez les patients hyperimmunisés. La capacité de l'imlifidase à cliver les IgG anti-MBG a été récemment démontrée *in vivo* chez l'animal et dans une série de 3 cas de Goodpasture chez l'homme.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Imlifidase chez des patients avec une maladie de Goodpasture et une atteinte rénale sévère, en adjonction au traitement standard.

Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique de phase 2a réalisée dans 17 centres dans 5 pays Européens. Les critères d'inclusion étaient : patients adultes avec la présence d'anticorps anti-MBG circulants et atteinte rénale sévère (DFG estimé < 15 mL/min/1,73m² (MDRD) ou non réponse au traitement initial et perte de plus de 15 mL/min/1,73m² de DFGe) à partir du début du traitement, et la présence d'une hématurie. Une dose unique d'Imlifidase de 0,25 mg/kg était administrée à 15 patients. Tous les patients ont reçu un traitement standard par corticoïdes et cyclophosphamide +/- échanges plasmatiques.

Les critères d'exclusion étaient : une anurie depuis plus de 48 heures, le recours à l'hémodialyse depuis plus de 5 jours, une hémorragie intra-alvéolaire modérée à sévère, la grossesse, une insuffisance cardiaque congestive, un antécédent coronarien aigu ou d'AVC dans les 3 mois précédents, une infection bactérienne ou virale en cours.

Les critères de jugement principaux étaient la tolérance de l'imlifidase et la dépendance à la dialyse à 6 mois.

Résultats

Quinze patients ont été inclus sur 26 patients screenés. Ils ont reçu un traitement par Cyclophosphamide et corticoïdes ainsi que le traitement par Imlifidase. Quatorze patients ont eu des échanges plasmatiques.

L'âge médian était de 61 ans. A l'inclusion 10 patients nécessitaient la dialyse, 6 avaient une atteinte pulmonaire associée. La biopsie rénale était disponible chez 14 patients, et réalisée après le traitement chez 4 d'entre eux : les atteintes la plus fréquente étaient une glomérulonéphrite à croissants (64%) ou mixte (29%) selon la classification de Berden. Des dépôts glomérulaires d'IgG linéaires étaient retrouvés chez 11/14 patients biopsiés.

A 6 mois 14 patients ont survécu, 4 patients restaient dépendants à la dialyse. Le genre masculin, l'oligurie initiale et le titre initial d'anti-MBG étaient associés à un mauvais pronostic rénal à 6 mois en analyse univariée.

Le taux d'anti-MBG se négativait à H6 de l'injection d'Imlifidase chez tous les patients. Trois patients ont eu un rebond d'anti-MBG à 10 jours de la perfusion d'Imlifidase. Les IgG totales étaient également rapidement clivées en 2h, et leur taux remontait à partir de J7.

Les événements indésirables rapportés étaient essentiellement infectieux (4 infections dont 1 conduisant au décès d'un patient (pneumonie à J58)) et thrombotiques (3 épisodes dont 2 thromboses veineuses profondes). Aucun effet secondaire immédiat n'était rapporté à l'injection.

Par comparaison, dans une cohorte historique de 50 malades comparables (DFGe < 15 mL/min/1.73 m²), la survie rénale était de 18% à 6 mois vs. 67% dans cette étude ($p < 0.001$), et la mortalité de 13% (vs. 7% dans cette étude). A noter également une survie rénale médiane de 31% dans les séries de Goodpasture antérieures rapportées après 2000.

Points forts

Il s'agit de la première étude proposant un traitement innovant en cas de maladie de Goodpasture avec une atteinte rénale sévère. De façon plus globale, il s'agit de la première étude dans le cadre d'une maladie auto-immune suggérant que la dégradation d'anticorps *in vivo* pourrait freiner la maladie.

Points faibles

Il s'agit d'une étude préliminaire de phase II sur un faible effectif, de fait cette étude ne présente pas de groupe contrôle. L'implifidase n'a pas été testé en cas d'hémorragie intra-alvéolaire modérée à sévère associée dans cette étude. Le résultat de la biopsie rénale ne faisant pas partie des critères d'inclusion, trois patients n'avaient pas de dépôts glomérulaires linéaires d'IgG à la biopsie, ce qui peut remettre en cause le diagnostic de Goodpasture.

Dr Mickaël BOBOT pour les commissions Soins Intensifs et Néphrologie clinique de la SFNDT