

Faculté	Université Paris Cité
Nom et prénom du rédacteur	Valentin GOUTAUDIER
Nom et prénom des relecteurs	Nicolas GIRERD Bénédicte SAUTENET
Spécialité du rédacteur	Néphrologie, Transplantation
Date de création	Mai 2025
Type et nombre de questions	LCA 12 questions

Article : Mayer KA, Schrezenmeier E, Diebold M, Halloran PF, Schatzl M, Schranz S, Haindl S, Kasbohm S, Kainz A, Eskandary F, Doberer K, Patel UD, Dudani JS, Regele H, Kozakowski N, Kläger J, Boxhammer R, Amann K, Puchhammer-Stöckl E, Vietzen H, Beck J, Schütz E, Akifova A, Firbas C, Gilbert HN, Osmanodja B, Halleck F, Jilma B, Budde K, Böhmig GA. A Randomized Phase 2 Trial of Felzartamab in Antibody-Mediated Rejection. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):122-132. doi: 10.1056/NEJMoa2400763. Epub 2024 May 25. PMID: 38804514.

Question 1 - Question à choix multiples

Quels sont les éléments de contexte présentés par les auteurs pour justifier cette étude ?

Proposition A

le rejet médié par anticorps est une cause majeure d'échec des transplantations rénales.

Proposition B

aucun traitement n'a actuellement d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement du rejet médié par anticorps.

Proposition C

les essais cliniques antérieurs utilisant le rituximab, le bortezomib ou des inhibiteurs du complément n'ont pas démontré d'efficacité.

Proposition D

les essais cliniques antérieurs utilisant le clazakizumab ont montré des résultats contradictoires.

Proposition E

le CD38 n'est pas exprimé par les plasmocytes et les cellules NK, toutes deux impliquées dans le rejet médié par anticorps.

Bonnes réponses : A, B, C, D

Commentaire(s) :

- Propositions A, B, C, D, E : informations présentées dans l'introduction de l'article

Question 2 - Question à choix multiples

Quel est l'objectif principal de cette étude ?

Proposition A

évaluer la tolérance et le profil d'effets secondaires du felzartamab.

Proposition B

démontrer la supériorité du felzartamab par rapport à un placebo sur la mortalité.

Proposition C

déterminer si le felzartamab est capable de réduire les niveaux d'anticorps spécifiques du donneur.

Proposition D

établir si le felzartamab peut diminuer le rejet médié par anticorps par rapport au traitement standard.

Proposition E

mesurer l'impact du felzartamab sur l'inflammation microvasculaire.

Bonne(s) réponse(s) : A

Commentaire(s) :

- Proposition A : vrai, le critère de jugement principal de l'étude concerne la tolérance du traitement et non son efficacité
- Propositions B, C, D et E : faux car ce sont des critères d'efficacité

Question 3 - Question à choix multiples

Concernant la méthodologie de cette étude :

Proposition A

il s'agit d'un essai randomisé de phase 2 en double aveugle contre placebo.

Proposition B

la randomisation a été stratifiée selon le centre d'étude et la catégorie de rejet médié par anticorps.

Proposition C

le felzartamab a été administré à raison de 16 mg/kg une fois par semaine pendant 4 semaines, puis une fois par mois pendant 5 mois.

Proposition D

un comité d'adjudication indépendant a validé les événements en aveugle du groupe de traitement.

Proposition E

le critère de jugement principal était évalué à 24 semaines après la randomisation.

Bonne(s) réponse(s) : A, B, C, D

Commentaire(s) :

- Proposition E : faux, le critère de jugement principal de l'étude est la tolérance du traitement et a été évalué pendant toute la durée de l'étude

Question 4 - Question à choix multiples

Concernant la population de l'étude :

Proposition A

tous les patients inclus présentaient un rejet médié par anticorps survenu dans les 180 jours suivant la transplantation.

Proposition B

les patients inclus avaient tous un taux de filtration glomérulaire estimé d'au moins 20 ml/min/1,73 m².

Proposition C

moins du quart des patients inclus avait un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m².

Proposition D

l'étude comportait uniquement des patients ayant une transplantation rénale à partir d'un donneur vivant.

Proposition E

la majorité des patients inclus avaient des anticorps spécifiques du donneur de classe II.

Bonne(s) réponse(s) : B

Commentaire(s) :

- Proposition A : faux, les patients présentaient un rejet médié par les anticorps survenu au moins 180 jours après la transplantation (critère d'inclusion)
- Proposition C : il faut se référencer à l'intervalle interquartile du DFG des patients à l'inclusion dans l'étude

Question 5 - Question à choix multiples

Quelles sont les caractéristiques des patients à l'inclusion ?

Proposition A

l'âge médian des receveurs était différent entre les deux groupes de manière cliniquement significative.

Proposition B

le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était différent entre les deux groupes de manière cliniquement significative.

Proposition C

les différences auraient dû être évaluées par un test statistique.

Proposition D

la proportion de patients recevant une trithérapie immunosuppressive était similaire entre les deux groupes.

Proposition E

la proportion de patients ayant un antécédent de transplantation était différente entre les deux groupes de manière cliniquement significative.

Bonne(s) réponse(s) : A, B, D

Commentaire(s) :

- Proposition C : pas de test statistique dans les études randomisées car les différences sont nécessairement dues au hasard compte-tenu de la randomisation

Question 6 - Question à choix multiples

Concernant les critères de jugement de l'étude :

Proposition A

le critère de jugement principal était la différence de mortalité entre les deux groupes à 14 jours.

Proposition B

les biopsies du greffon rénal de suivi étaient programmées à 24 et 52 semaines.

Proposition C

l'ADN circulant dérivé du donneur était mesuré dans cette étude.

Proposition D

la présence d'anticorps spécifiques du donneur était un critère de jugement secondaire.

Proposition E

le score d'inflammation microvasculaire au cours du suivi était mesuré uniquement en cas de suspicion de rejet.

Bonne(s) réponse(s) : B, C, D

Commentaire(s) :

- Proposition A : faux, le critère de jugement principal concernait la sécurité/tolérance du traitement
- Proposition E : faux, le score d'inflammation microvasculaire était mesuré pour tous les patients au cours du suivi (il s'agit d'un des critères diagnostiques du rejet médié par les anticorps)

Question 7 - Question à choix multiples

Concernant les résultats de tolérance :

Proposition A

les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 8 sur 11 patients (73%) du groupe felzartamab.

Proposition B

tous les patients de l'étude ont présenté au moins un effet indésirable.

Proposition C

un patient du groupe placebo a présenté un épisode d'insuffisance rénale aiguë.

Proposition D

les événements indésirables de type nasopharyngite étaient significativement plus fréquents dans le groupe felzartamab.

Proposition E

il y a eu un décès rapporté dans l'étude.

Bonne(s) réponse(s) : A, B, D

Commentaire(s) :

- Proposition E : il n'y a pas eu de décès rapporté dans l'étude

Question 8 - Question à choix multiples

À propos des résultats d'efficacité à 24 semaines :

Proposition A

le felzartamab multiplie par plus de 3 la probabilité de résolution morphologique (c'est-à-dire histologique) du rejet médié par anticorps placebo.

Proposition B

le score médian d'inflammation microvasculaire était de 0 dans le groupe felzartamab contre 2,5 dans le groupe placebo.

Proposition C

le score moléculaire de probabilité de rejet médié par anticorps était statistiquement significativement plus bas dans le groupe felzartamab.

Proposition D

le taux d'ADN dérivé du donneur circulant était plus faible dans le groupe felzartamab que dans le groupe placebo.

Proposition E

l'amélioration observée des signes morphologiques de rejet médié par les anticorps à 24 semaines était maintenue à 52 semaines pour 5 patients du groupe felzartamab.

Bonne(s) réponse(s) : A, B, C, D

Commentaire(s) :

Proposition A : il faut se référer au risk ratio rapports les résultats de l'étude

Proposition E : faux, l'amélioration morphologique n'a pas été observée pour 5 patients du groupe felzartamab (figure 1)

Question 9 - Question à choix multiples

Concernant les cellules NK CD16^{bright} dans l'étude :

Proposition A

leur nombre n'a pas été affecté par le traitement par felzartamab.

Proposition B

l'intervalle de confiance de la différence moyenne du nombre de cellules NK CD16^{bright} entre les deux groupes à 24 semaines comportant la valeur 0 signifie que certains patients du groupe felzartamab n'ont pas eu de baisse des cellules NK CD16^{bright}.

Proposition C

leur nombre médian à 24 semaines était de 16 cellules/ μ l dans le groupe felzartamab contre 54 cellules/ μ l dans le groupe placebo.

Proposition D

leur déplétion était permanente et se maintenait à 52 semaines.

Proposition E

leur nombre médian à 52 semaines état de 16 cellules/ μ l dans le groupe felzartamab contre 54 cellules/ μ l dans le groupe placebo

Bonne(s) réponse(s) : C

Commentaire(s) :

- Proposition B : l'intervalle de confiance est un indice de dispersion statistique et non une mesure quantitative

Question 10 - Question à choix multiples

Concernant les résultats à 52 semaines :

Proposition A

une récurrence du rejet médié par anticorps a été observée chez 3 des 9 patients ayant répondu au felzartamab.

Proposition B

le score médian d'inflammation microvasculaire est resté plus bas dans le groupe felzartamab que dans le groupe placebo.

Proposition C

les scores moléculaires liés au rejet et la charge des cellules NK ont augmenté vers les niveaux initiaux.

Proposition D

le taux d'ADN dérivé du donneur circulant est resté stable par rapport aux mesures à 24 semaines.

Proposition E

la récurrence du rejet médié par anticorps était plus fréquente chez les patients avec des niveaux élevés d'anticorps anti-HLA de classe II.

Bonne(s) réponse(s) : A, B, C

Question 11 - Question à choix unique

Quel mécanisme d'action du felzartamab pourrait expliquer son efficacité dans cette étude ?

Proposition A

l'inhibition du système du complément.

Proposition B

la déplétion des cellules NK CD16^{bright} par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

Proposition C

la diminution de la synthèse des anticorps anti-HLA.

Proposition D

la réduction de l'activité de l'interleukine-6.

Proposition E

l'inhibition du système rénine-angiotensine.

Bonne(s) réponse(s) : B

Question 12 - Question à choix multiples

Quelles sont les limites de cette étude ?

Proposition A

le faible nombre de patients inclus.

Proposition B

l'effet suspensif du felzartamab suggère la nécessité d'un traitement d'entretien.

Proposition C

le déséquilibre des caractéristiques des patients entre les deux groupes à l'inclusion.

Proposition D

il y a un biais d'attrition dans l'évaluation du critère de jugement principal.

Proposition E

l'absence d'évaluation de l'impact sur la fonction rénale à long terme.

Bonne(s) réponse(s) : A, B, C, E

Commentaire(s) :

- Proposition D : faux car l'analyse principale a été réalisée en intention de traiter