

Revue d'utilisation de l'éculizumab en pédiatrie

Franck B¹, Beauchemin M², Bédard P², Teira P³, Lapeyraque AL⁴, Bussièrès JF^{1,2,5}

¹Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada; ²Département de Pharmacie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada; ³Service d'hémo-oncologie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada; ⁴Service de néphrologie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada; ⁵Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Contexte

- L'éculizumab est un anticorps monoclonal anti-protéine C5 du complément.
- Il est indiqué dans le traitement des syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) atypiques et les hémoglobinuries paroxystiques nocturnes (HPN)
- Il est également utilisé hors indication pour inhiber les microangiopathies thrombotiques (MAT) secondaires médiées par le complément, pour inhiber l'hémolyse intravasculaire médiée par le complément et dans les myasthénies graves généralisées.
- Son utilisation est encadrée par le programme des médicaments émergents (utilisation hors-étiquette, utilisation avec peu de données probantes, médicaments coûteux) au CHU Sainte-Justine (CHUSJ).

Objectifs

- Décrire l'utilisation de l'éculizumab dans un centre hospitalier universitaire mère-enfant.

Méthodes

- Étude descriptive rétrospective des patients ayant reçu au moins une dose d'éculizumab entre le 1^{er} janvier 2011 et le 1^{er} juillet 2018
- Variation à l'étude :
 - Profil patient : genre, âge, poids, étiologie, traitements préalables
 - Épisode de soins: hospitalisation, durée, localisation
 - Critères diagnostiques et de monitoring clinique
 - Traitement : conformité, durée, # doses, coûts, hémodialyse
 - Issues: réhospitalisation, décès, amélioration si pas de décès
- Discussions en réunion pluridisciplinaire
- Seules des statistiques descriptives sont présentées.

Résultats

Variables	SHU (n=6)		MAT (n=16)	Autres (n=7)
	Typique (n=4)	Atypique (n=2)		
Genre - n (%) Filles	4 (100%)	2 (100%)	10 (63%)	4 (57%)
Age (années) médiane [min-max] Diagnostic Traitement	5,5 [3,6-8,6] 5,5 [3,6-8,7]	3,0 [0,6-5,5] 5,7 [5,5-5,9]	5,8 [1,3-19,9] 5,9 [1,3-19,9]	11,5 [5,7-18,8] 12,3 [8,7-38,6]
Poids (kg) – médiane [min-max]	23,9 [18,9-38,2]	15,4 [12,6-18,1]	22 [7,5-111]	NA
Hospitalisation - n (%) Durée (j) – médiane[<i>min-max</i>]	4 (100%) 22 [9-37]	2 (100%) 7 [1-12]	15 (93,8%) 51 [0-464]	0 (0%) NA
Hospitalisation SI - n (%) Durée (j) – médiane[<i>min-max</i>]	3 (75%) 5 [1-13]	2 (100%) 1 [1-1]	12 (75%) 22 [2-59]	0 (0%) NA
Étiologie – n (%) Greffe de moelle osseuse Chimiothérapie Purpura thrombotique thrombocytopenique Insuffisance rénale Syndrome des anticardiolipides MAT hépatique Glomérulonéphrite à C3 Rejet de greffe HPN			10 (62,5%) 2 (12,5%) 1 (6,25%) 1 (6,25%) 1 (6,25%) 1 (6,25%)	5 (71,4%) 1 (14,3%) 1 (14,3%)
Réaction du greffon contre l'hôte si GMO allo-génique - n (%)	NA	NA	8 (100%)	NA
Critères diagnostiques – médiane [min-max]	12 [10-13]	9 [7-14]	9 [7-14]	NA
Demande d'utilisation comme médicament émergent - n (%)	1 (25%)	0 (0%)	7 (43,8%)	1 (14,3%)
Consultation en néphrologie - n (%)	4 (100%)	2 (100%)	16 (100%)	6 (85,7%)
Vaccination méningocoque - n (%) Prophylaxie par amoxicilline - n (%)	4 (100%) 3 (75%)	2 (100%) 2 (100%)	8 (50%) 13 (81,3%)	5 (71,4%) 7 (100%)
Délai entre le diagnostic et l'instauration du traitement (j) – médiane [min-max]	3 [1-4]	968 [2-1934]	5 [0-1426]	307,5 [67-7307]
Durée de traitement – médiane [min-max] En jours En mois Nombre doses reçues – médiane [min-max]	5,5 [0-14] 0,18 [0-0,46] 2,5 [1-6]	2259 [1740-2778] 74,83 [57,64-92,02] 139,5 [107-172]	55,5 [1-387] 1,8 [0-12,7] 6 [1-34]	440,5 [9-2213] 14,6 [0,3-73,3] 16 [1-103]
Coût traitement (\$CAD) – médiane [min-max]	32 311\$ [21 541-86 163]	2 369 476\$ [983 692-3 755 260]	107 703\$ [7 180-452 354]	333 880\$ [21 541-2 606 423]
Analyse génétique - n (%) Mutation pathologique Variant signification indéterminée Pas de mutation Pas d'analyse génétique		2 (100%)	1 (5,9%) 1 (5,9%) 2 (11,8%) 11 (64,7%)	0 (0%) 2 (28,6%) 1 (14,3%) 4 (57,1%)
Hémodialyse - n (%)	2 (50%)	0 (0%)	5 (31,3%)	0 (0%)
Réhospitalisation - n (%)	0 (0%)	1 (50%)	9 (56,2%)	4 (57,1%)
Effets indésirables - n (%) Infection à C. Difficile Céphalées			1 (5,9%)	2 (28,6%)
Décès - n (%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (37,5%)	0 (0%)
Amélioration si pas de décès - n (%) Oui Non Perdu de vue	4 (100%) 0 (0%) 0 (0%)	2 (100%) 0 (0%) 0 (0%)	4 (40%) 5 (50%) 1 (10%)	4 (57,1%) 2 (28,6%) 1 (14,3%)

Tableau 1 : Description des cohortes de patients pour chaque indication

Critères diagnostiques et de monitoring clinique	SHU (n=6)			MAT (n=16)		
	Nombre de patients chez qui le critère a été recherché	Critère +	Critère -	Nombre de patients chez qui le critère a été recherché	Critère +	Critère -
Diminution hémoglobine (n=)	5	5	0	16	15	1
Diminution haptoglobine (n=)	5	5	0	16	12	4
Test de Coombs négatif (n=)	1	1	0	1	1	0
Présence schizocytes au frottis (≥2 champ) (n=)	6	6	0	16	12	4
Augmentation LDH (n=)	5	5	0	16	14	2
Diminution plaquettes (< 150G/L ou 50% des valeurs de base) (n=)	5	5	0	16	16	0
Augmentation urée et créatinine (×2 valeur de base ou 1,5 N) (n=)	6	6	0	16	7	9
Coagulogramme normal (n=)	5	3	2	15	13	2
Hypertension (> 2 antihypertenseurs) (n=)	5	2	3	16	12	4
Protéinurie > 0,3g/L (n=)	4	4	0	15	13	2
Diarrhée (n=)	6	5	1	NA	NA	NA
Diarrhée sanglante (n=)	6	4	2	NA	NA	NA
Atteinte SNC (n=)	6	4	2	NA	NA	NA
Atteinte d'organe (rein, SNC, poumon, foie, cœur, peau, intestin) (n=)	NA	NA	NA	16	15	1
ADAMTS-13 > 10% (n=)	1	1	0	9	9	0
C5b-9 > 244 ng/mL (n=)	0	0	0	7	3	4
Dosages C3, C4 et C100 (n=)	5	1	4	16	5	11
Cultures selles, PCR shigatoxine (n=)	6	4	2	12	0	12
Culture ou PCR S. pneumoniae dans le dernier mois (n=)	5	0	5	5	0	5
Biopsie rénale (n=)	1	1	0	13	5	8

Tableau 2 : Critères diagnostiques des SHU et MAT. Pas de critères établis pour le diagnostic des autres pathologies

Discussion/Conclusion

- L'éculizumab a été utilisé chez trois patients selon les indications approuvées par Santé Canada et chez 26 patients pour des indications hors-monographie.
- Vingt critères diagnostiques et de monitoring ont été audités; ils sont présents dans la majorité des cas.
- Les demandes ont été traitées par le programme « Émergent » à partir de sa mise en place en septembre 2014.
- La revue met en évidence la nécessité de préciser les critères diagnostiques, les critères de monitoring clinique, les issues et fréquence d'évaluation.
- Des travaux sont en cours afin d'établir une règle d'utilisation encadrant l'utilisation de l'éculizumab au sein de notre établissement.