

Etude CINEVAS : Cinétique d'épuration des ANCA Echanges Plasmatiques vs Immuno Adsorption

GFEV 27.04.2017

Noémie Jourde-Chiche
Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale
Hôpital de la Conception, Marseille

noemie.jourde@ap-hm.fr

Rationnel

- Rôle pathogène probable des ANCA anti-MPO et des anti-MBG (plus incertain pour les PR3)
- Aphérèses : épuration rapide de ces anticorps dans les formes sévères rénales (MEPEX) ou pulmonaires
- Etude PEXIVAS en cours : élargir les indications d'aphérèses aux formes moins sévères?
- Plusieurs types d'aphérèses, EP ou IA

Aphérèses et vascularites à ANCA

- Utilisées depuis 1975
- Déplétion rapide des anticorps pathogènes
- Pathogénie des anti-MPO reconnue , discutée pour anti-PR3
- Bon candidat aux aphérèses
 - haut PM (160 kDa)
 - taux de synthèse bas (7%)
 - demi vie longue (22J)
 - distribution intravasculaire prédominante (70-55% Ig G)
 - équilibration intra-extravasc rapide, peu de dépôts tissulaires.

Echanges Plasmatiques et AAV

- MEPEX (2007): amélioration du pronostic rénal à court terme chez les patients avec atteinte rénale sévère

Jayne DRW et al, J Am Soc Nephrol 2007

- Pas de bénéfice à long terme sur la survie globale et rénale ni rechutes

Walsh M et al, Kidney Int 2013

- méta-analyse 2011: 9 études et 387 patients, contexte de GNRP
→ réduction de 20% du risque d'IRCT ou de décès (EP)

Walsh M et al, Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found 2011

- Quid des IRA moins sévères (DFG < 50 ml/mn)? PEXIVAS

Immunoabsorption et AAV

- Plusieurs études ou case reports montrent l'effet favorable

Esnault VL et al; Nephron 1993

Palmer A. NDT, 1991

Matic G, Artif Organs 2000;24:103-7.

Matic G, Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher 2001

- 1 seule étude randomisée suédoise
 - 44 patients avec Vasculite ANCA pos
 - IA vs EP
 - PAS de supériorité d'une technique sur le pronostic rénal et global
- réponse rénale = 78% en IA et 65% en EP

Stegmayr et al, Int J Artif Organs 1999

Aphérèses et anti-MBG

- EP: amélioration du pronostic si IRA non dialysée ou hémorragie intra alvéolaire (HIA)

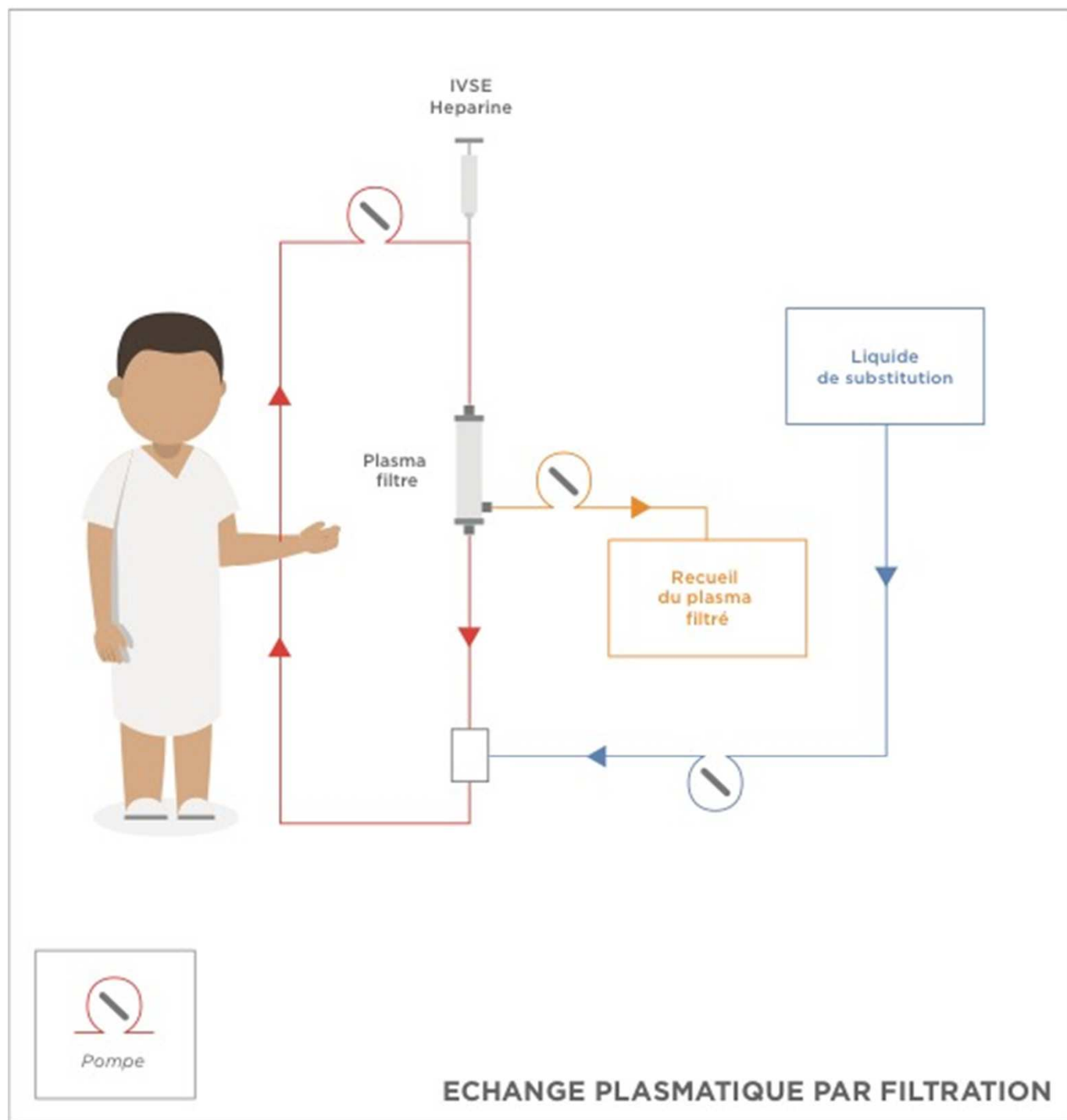
*Lockwood C et al, Br Med J 1975
Johnson JP et al, Medicine (Baltimore) 1985*

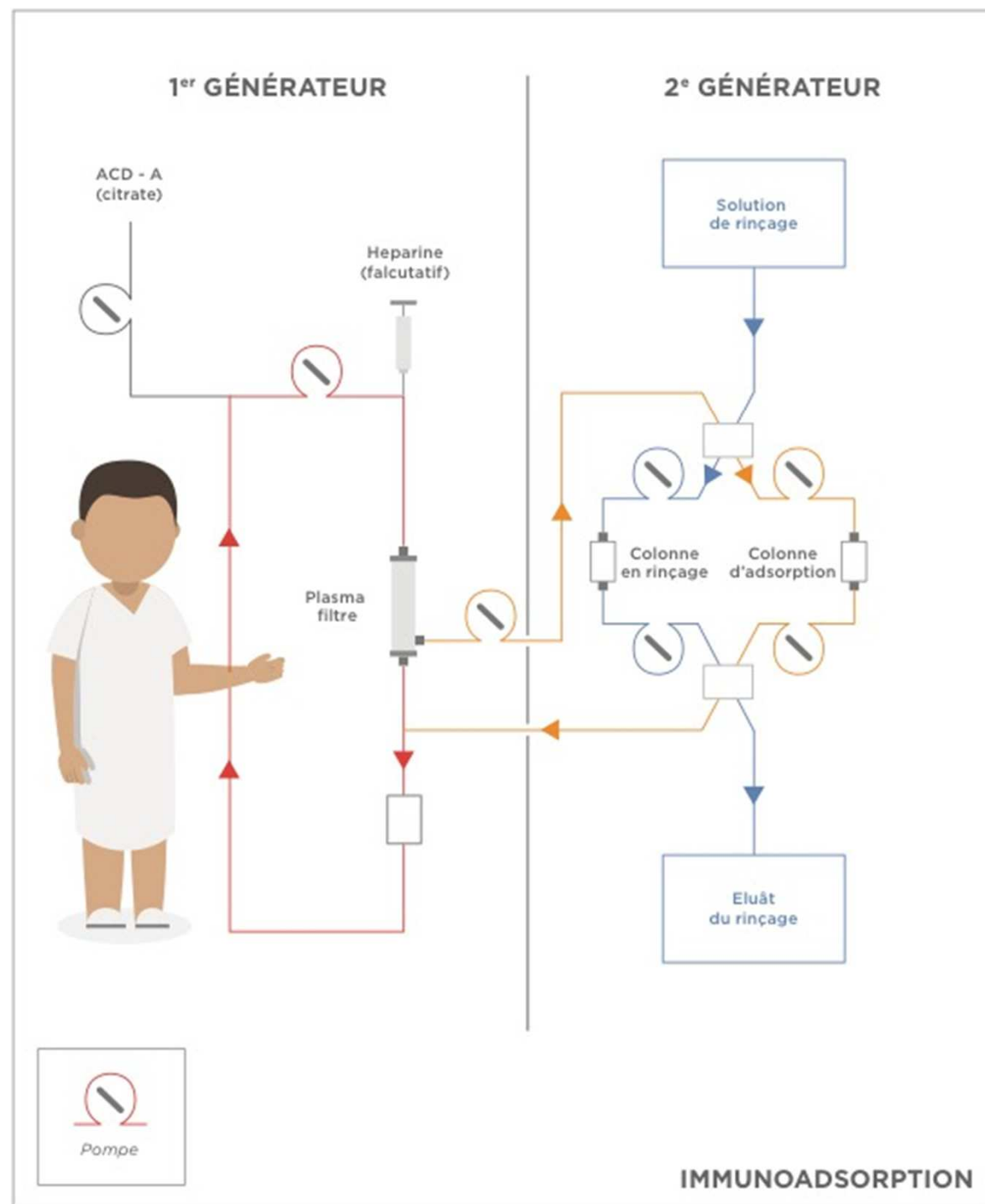
- IA: efficace sur HIA, efficacité incertaine sur pronostic rénal
épuration des AC : 75 à 86%

Biesenbach P et al, PLoS One 2014

- Dans l'étude suédoise: IA ou EP inefficaces sur la récupération rénale de 6 patients ANCA + anti-MBG

Stegmayr et al, Int J Artif Organs 1999





Avantages/inconvénients

Echange plasmatique	Immuno Adsorption
Non sélectif	Semi sélectif
Soluté de substitution (albumine ou PFC)	Pas de soluté de substitution
Volume plasmatique traité 60ml/kg par séance	Volume plasmatique traité 100ml/kg par séance
Anticoagulation systémique par HNF (filtration) ou régionale par citrate (centrifugation)	Anticoagulation régionale par Citrate
Réactions immuno-allergiques Coagulopathie de déplétion	Pas ou peu de réactions allergiques Alcalose métabolique et hypervolémie
	Possibilité d'immuno-dialyse simultanée
Coût 560,44 euros (3.5L de plasma filtré) Si substitution par Albumine 4% sans PFC ou changement de membrane.	Coût amorti à partir de la 10 ème séance (1209 euros)

Recommandations ASFA 2013

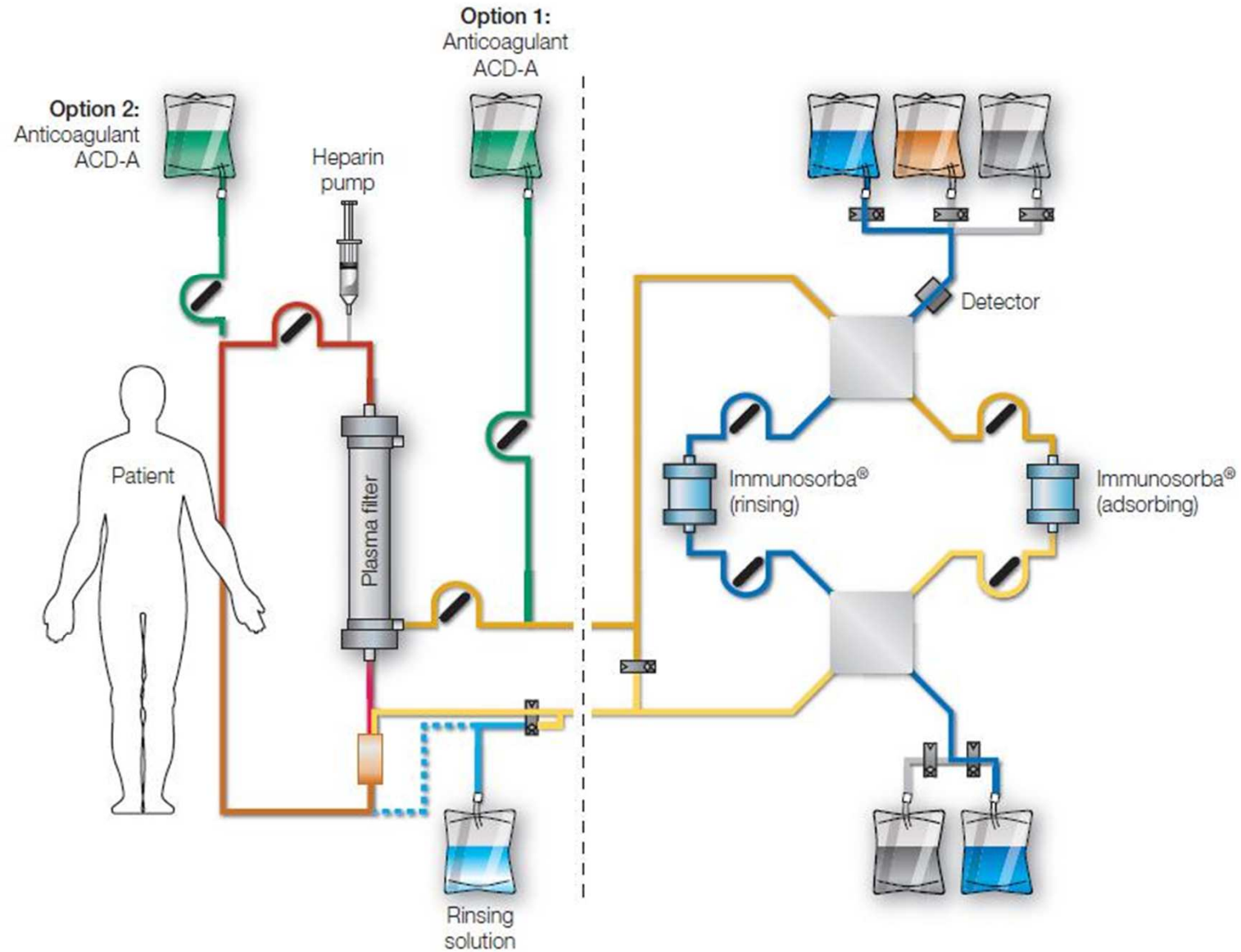
Maladie	Modalité	Population	Catégorie	Grade reco
AAV avec GNRP	EP	Patient dialyse-dépendant	I	1A
		HIA diffuse	I	1C
		Non dialysé	III	2C
Anti-MBG	EP	Non dialysé	I	1B
		HIA diffuse	I	1C
		En dialyse sans HIA	III	2B

- AAV: recommandations ASFA reposant sur 8 RCT (n=296), 1 CT (n=26), 22 CS (n=347)
- Volume traité : 1-1.5 x volume plasmatique total
- Soluté de substitution : albumine, PFC en cas d'HIA diffuse
- Séances quotidiennes initialement puis /2-3 jours pour un total de 6-9 séances

Différentes colonnes d'IA

- **Immunosorba®**: protéine A de staphylocoque
 - 2 colonnes en parallèle (1 utilisée / 1 rincée)
 - Adsorption IgG 1, 2, 4 : haute affinité
 - Adsorption IgG 3, IgA, IgM : affinité variable
 - 1 séance (2.5 x VP) : - 87% des IgG (plusieurs séances : -98%)
 - Rebond 6-8h après chaque séance (synthèse + transfert lymphé)
 - Albumine et facteurs de coag peu modifiés
- **Therasorb®**: IgG polyclonaux de mouton anti-Ig humaines
 - Adsorption de toutes les sous-classes d'IgG avec une haute affinité (>97%)
 - Adsorption moindre des IgA et IgM (30%)
- **Globaffin®**: peptide synthétique GAM
 - Performances comparables à l'Immunosorb

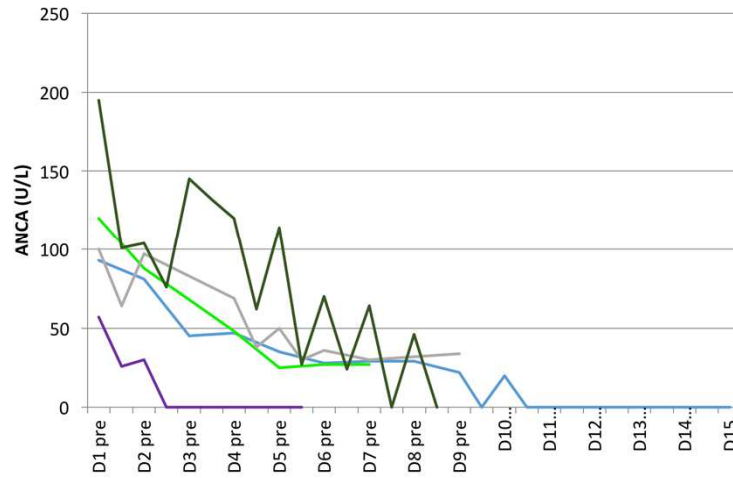
Exemple : Immunosorba[®] (Fresenius Medical Care)



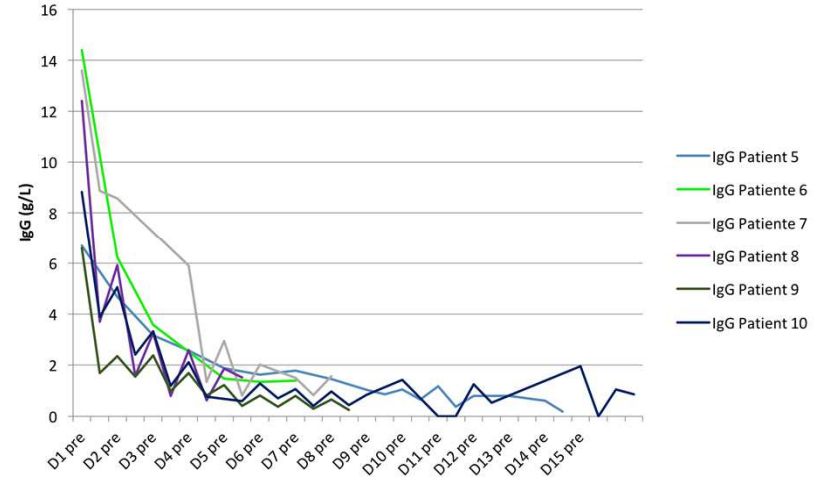
Données Préliminaires

IA

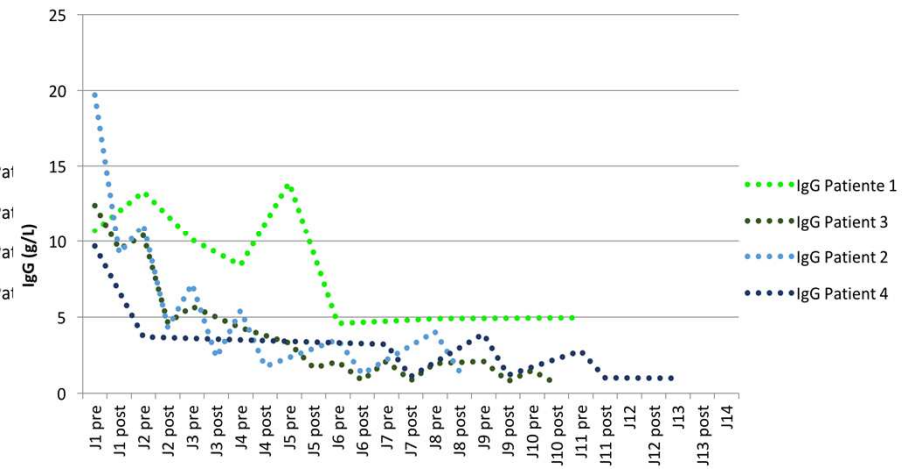
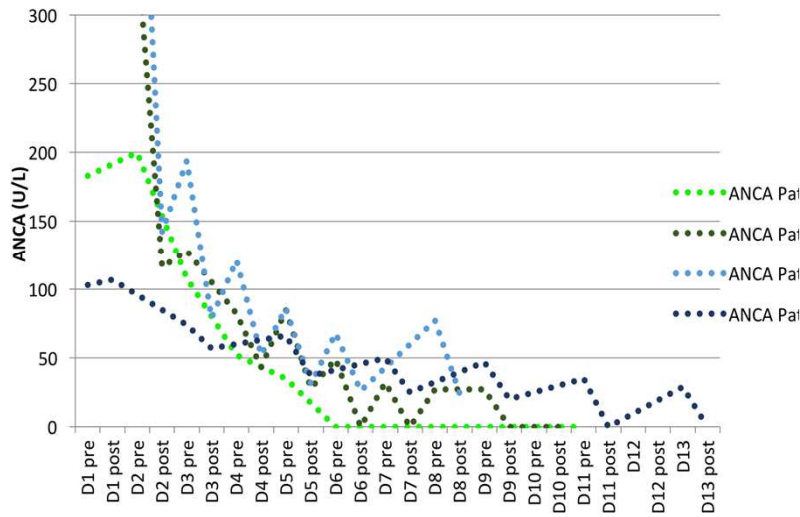
Taux d'ANCA



Taux d'IgG



EP



Données Préliminaires

	IA (n=6)	PE (n= 4)
Number of sessions	9 +/-3	8.5 +/-1.5
Number of columns used overall	2	-
Number of plasmafilter used per session	-	1.4 +/-0.2
Volume of Albumin 20% (L)	-	27 +/-13
Number of fresh frozen plasma	-	15 +/- 8
Volume of Plasma treated (L/session,)	5.7 +/-1.6	4 +/-5
Volume of Plasma treated (ml/kg/session)	82 +/-19	49 +/-5
IgG reduction (%)	91 +/-2	83 +/-17
IgA reduction (%)	60 +/-20	77 +/-28
IgM reduction (%)	76 +/-4	78 +/-28

À volume égal de plasma traité

- pas de différence sur l'épuration des AC
- Pas de différence sur le pronostic rénal
- Bonne tolérance
- 8 séances en moyenne avant négativation

CINEVAS : Objectifs

- **Principal** : comparer les cinétiques d'épuration des ANCA ou des anti-MBG entre les techniques EP versus IA
- **Critère de jugement** : % réduction des taux d'anticorps entre le début de la 1^{ère} séance et la fin de la 7^{ème} séance
- **Secondaires** :
 - Efficacité: % moyen de réduction par séance
nombre de séances nécessaires pour obtenir une négativation
rebond des taux d'anticorps entre 2 séances
(efficacité selon la sous-classe de l'auto-anticorps)
 - Tolérance : Complications (hémorragiques, infectieuses, surcharge...)
% réduction fibrinogène, IgG, IgM, IgA, protides, albumine
% réduction fractions du complément?
 - Evolution clinique : survie, survie rénale, BVAS, créat à M1, M6, M12
 - Evaluation médico-économique (coût global)

CINEVAS : Méthodes

- Etude pilote multicentrique
- Critères d'inclusion
 - Âge \geq 18 ans
 - AAV ou anti-MBG avec positivité des anticorps anti-MPO, anti-PR3 et/ou anti-MBG
 - Traitement d'induction par corticoïdes et CYP ou Rituximab
 - Indication d'aphérèse selon l'investigateur
 - Information et consentement signé
- Critères de non inclusion
 - Grossesse, allaitement
 - Anémie sévère (Hb $<$ 7 g/dL)
 - AAV sans anti-MPO ni PR3
 - ANCA positifs dans un contexte non-AAV (infectieux...)

CINEVAS : Méthodes

- **Nombre de sujets prévus: 40**
 - 20 patients traités par EP
 - 20 patients traités par IA
- Durée de participation pour chaque patient : 12 mois
- Choix de la technique utilisée
 - selon disponibilité dans chaque centre (pas de randomisation)
 - même technique pour toutes les séances d'un patient donné
 - EP : 60 ml/kg/séance (filtration ou centrifugation)
 - IA : 100 ml/kg/séance
 - nombre de séances: au moins 7
- Prélèvements supplémentaires (analyse locale)
 - 10 mL (sérum): anti-MPO/PR3/MBG (ELISA), DPlg = avant/après +J15 +J30
 - 5 mL (EDTA): créatinine, iono, Ca, HCO₃, Prot/Alb = avant/après
 - 5 mL (citrate): TP, TCA, fibrinogène = avant/après
 - 5 mL (EDTA) : hémogramme = avant/après
 - (complément?)

CINEVAS : Résultats attendus

- Epuration plus rapide des anticorps en IA, du fait du volume de plasma traité par séance supérieur ?
- Réduction des complications (hémorragiques) avec les IA?
- Au prix d'une surcharge hydro-sodée et d'une alcalose métabolique?
- Identification des facteurs influant sur la cinétique des ANCA (cible PR3 ou MPO, isotype et sous-classes IgG,...?)
- Si PEXIVAS montre un bénéfice des EP :
- Calcul d'un nombre de sujets nécessaires pour un PHRC national sur la comparaison des IA et des EP en termes d'efficacité clinique

CINEVAS : Financement

- Projet déposé auprès du board européen Fresenius Medical Care en 2016
- **80 000 euros**
- Réponse favorable reçue le 25/04/2017, contrat en cours de rédaction

- **Frais de personnels : 24 284 euros**

– TEC : 150 euros/patient inclus	6 000
– Chef de projet DRCI AP-HM	8 350
– ARC coordonnateur	750
– Vigilance	600
– Ingénieur biostatisticien	4 784
– Data manager	3 800

- **Dépenses médicales 56 052 euros**

– Réactifs biologie	7 000
– Actes infirmiers et de Biologie	49 052

- **Frais généraux 3 110 euros**

– Assurance	
– Travaux d'impression	
– Frais de publication	

CINEVAS : Centres Intéressés ?



GUILLEVIN Loic
TERRIER Benjamin
PUECHAL Xavier
MOUTHON Luc
MAHR Alfred
KARRAS Alexandre,
DECAUX Olivier
HAMIDOU Mohamed
KOUATRA Chaera
PUGNET Grégory
SAMSON Maxime
JOURDE-CHICHE Noémie

Cochin, PARIS
Cochin, PARIS
Cochin, PARIS
Cochin, PARIS
Saint-Louis, PARIS
HEGP, PARIS
RENNES
NANTES
LYON
TOULOUSE
DIJON
MARSEILLE



RAFAT Cédric Tenon, PARIS
RONDEAU Eric Tenon, PARIS
MESNARD Laurent Tenon, PARIS
FAGUER Stanislas TOULOUSE
COUINTAULT Olivier TOULOUSE
CREPIN Thomas BESANCON
DAS Vincent MONTREUIL
MORANNE Olivier NIMES
LAURENT Guillaume PERPIGNAN
VELA Carlos PERPIGNAN
ALIMI Jean-Michel TOURS
FRANCOIS Maud TOURS
MAILLARD Nicolas SAINT ETIENNE
ALAMARTINE Eric SAINT ETIENNE
WYNCKEL Alain REIMS
RIEU Philippe REIMS
LEBAS Céline LILLE
MOUSSI-FRANCES Julie MARSEILLE
SALLEE Marion MARSEILLE
ROBERT Thomas MARSEILLE
LE QUINTREC Moglie MONTPELLIER
PERNIN Vincent MONTPELLIER