

REMVAS

Etude de la REmission rénale des VAScularites associées aux ANCA après traitement d'induction de la rémission:

confrontation de critères clinico-biologiques, histologiques et transcriptomiques

Promotion : CHU Angers



Investigateur principal: Jean-François Augusto

Directeur scientifique: Thomas Quemeneur

LI retenue au PHRC interrégional GIRCI GO



CENTRE HOSPITALIER
DE VALENCIENNES

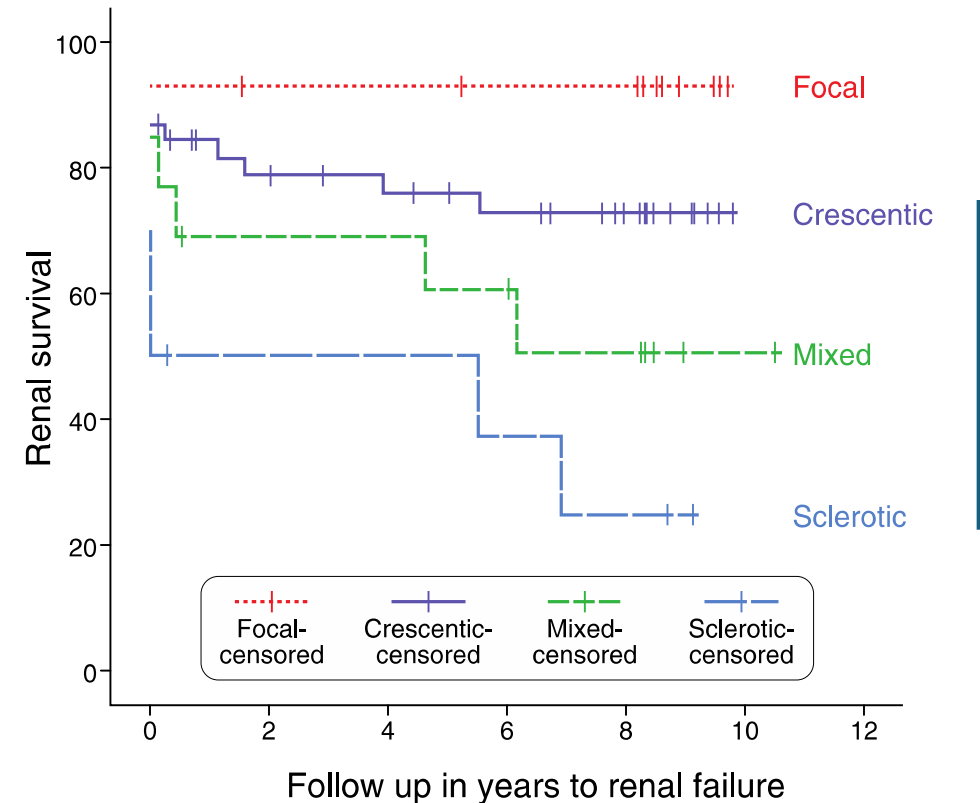


Constats

- Malgré le traitement d'induction de la rémission 20-50% des patients avec une atteinte rénale de GPA/MPA évoluent vers l'IRCT à 5 ans (formes focales exclues)
- Alors que le BVAS = 0 chez 65-80% entre M4 et M6 du traitement d'induction
- **Persistance chez 20-40% des patients à M4-M6 du traitement d'induction de la rémission:**
 - d'une insuffisance rénale
 - d'une protéinurie
 - d'une hématurie

Benichou et al, Kidney Int 2022, 2010

- Evolution des lésions rénales sous traitement méconnue
- Aucune étude prospective de rebiopsie dans les VAA



Berden et al, J Am Soc Nephrol, 2010

Rationnel et hypothèses de l'étude

- le **BVAS** ne reflète pas la rémission des lésions rénales
 - Les anomalies rénales (insuffisance rénale - anomalies du sédiment urinaire) peuvent
 - des séquelles (fibrose)
 - des lésions toujours actives
 - Hypothèse: certains patients gardent une vascularite rénale active malgré un BVAS ré
-
- Objectifs de l'étude:
 - Evaluer le taux de rémission histologique après le traitement d'induction de la rémission (M5) et le confronter au BVAS rénal
 - Identifier des moyens non invasifs permettant de conclure à une rémission rénale après traitement

Critères d'inclusion

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Vascularite à ANCA de type GPA ou MPA selon les critères révisés de la conférence de Chapel Hill avec une atteinte rénale (1^{ière} poussée ou rechute) :
 - de type glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune
 - de classe histologique à croissant, mixte ou scléreuse selon Berden au diagnostic
 - et avec au moins 10 glomérules analysables
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Patient ayant signé un consentement éclairé pour participer à l'étude

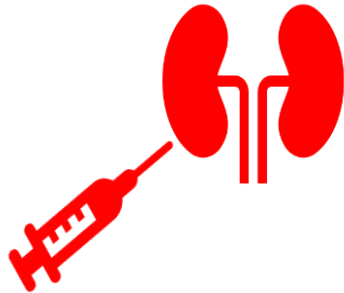
Critères de non-inclusion

- Patient atteint de granulomatose à éosinophile avec polyangéite
- Patients chez lesquels la mise en œuvre du traitement le traitement conventionnel d'induction de la rémission (corticoïdes et/ou avacopan et rituximab ou cyclophosphamide) n'est pas jugée possible selon le clinicien
- Patients pour lesquels le risque d'une biopsie de contrôle à 5 mois est jugé déraisonnable
- Patiente enceinte ou ayant un désir de grossesse, patiente allaitante ou parturiente
- Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative
- Personne faisant l'objet de soins psychiatriques sous la contrainte
- Personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale
- Personne hors d'état d'exprimer son consentement

Objectif et critère d'évaluation principal

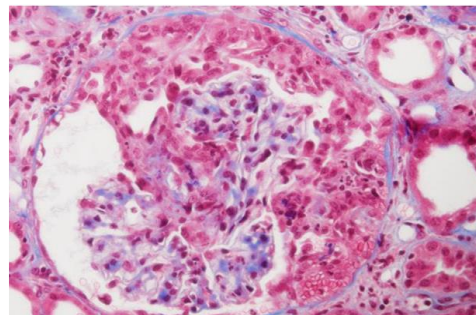
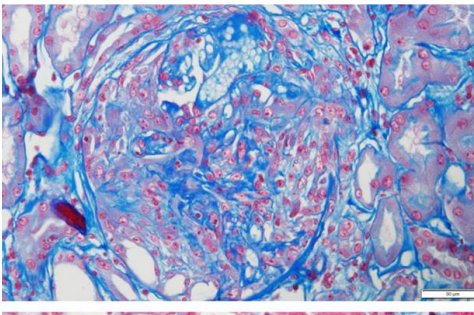
Préciser la proportion de patients atteints de VAA avec une activité rénale histologique persistante et un BVAS=0 à 5 mois du début du traitement d'induction de la rémission

- Pourcentage de patients avec des lésions actives à la PBR à 5 mois et un BVAS rénal=0



Activité histologique définie par au moins 1 glomérule avec:

- une lésion cellulaire ou fibro-cellulaire extracapillaire
- et/ou une lésion de nécrose fibrinoïde
- et/ou une rupture de la capsule de Bowman



Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Identifier une signature non invasive de la rémission rénale de VAA
Préciser l'évolution sous traitement des lésions rénales entre le diagnostic et le 5^{ième} mois

- Identifier une signature transcriptomique du tissu rénal sur la biopsie réalisée à 5 mois reflétant l'activité histologique à la biopsie rénale de contrôle.
- Identifier une signature transcriptomique des cellules mononuclées circulantes prélevées à 5 mois (à la biopsie de contrôle) reflétant l'activité histologique de la biopsie rénale de contrôle à 5 mois.
- Identifier une signature transcriptomique du tissu rénal à la biopsie initiale et des cellules mononuclées circulantes prélevées au diagnostic permettant de prédire l'activité histologique à la biopsie rénale de contrôle à 5 mois.
- Étudier l'évolution des lésions histologiques entre la biopsie initiale et la biopsie rénale de contrôle à 5 mois.
- Comparer l'évolution des signatures transcriptomiques rénales entre la biopsie réalisée au diagnostic et à 5 mois.

Objectifs et critères d'évaluation secondaires

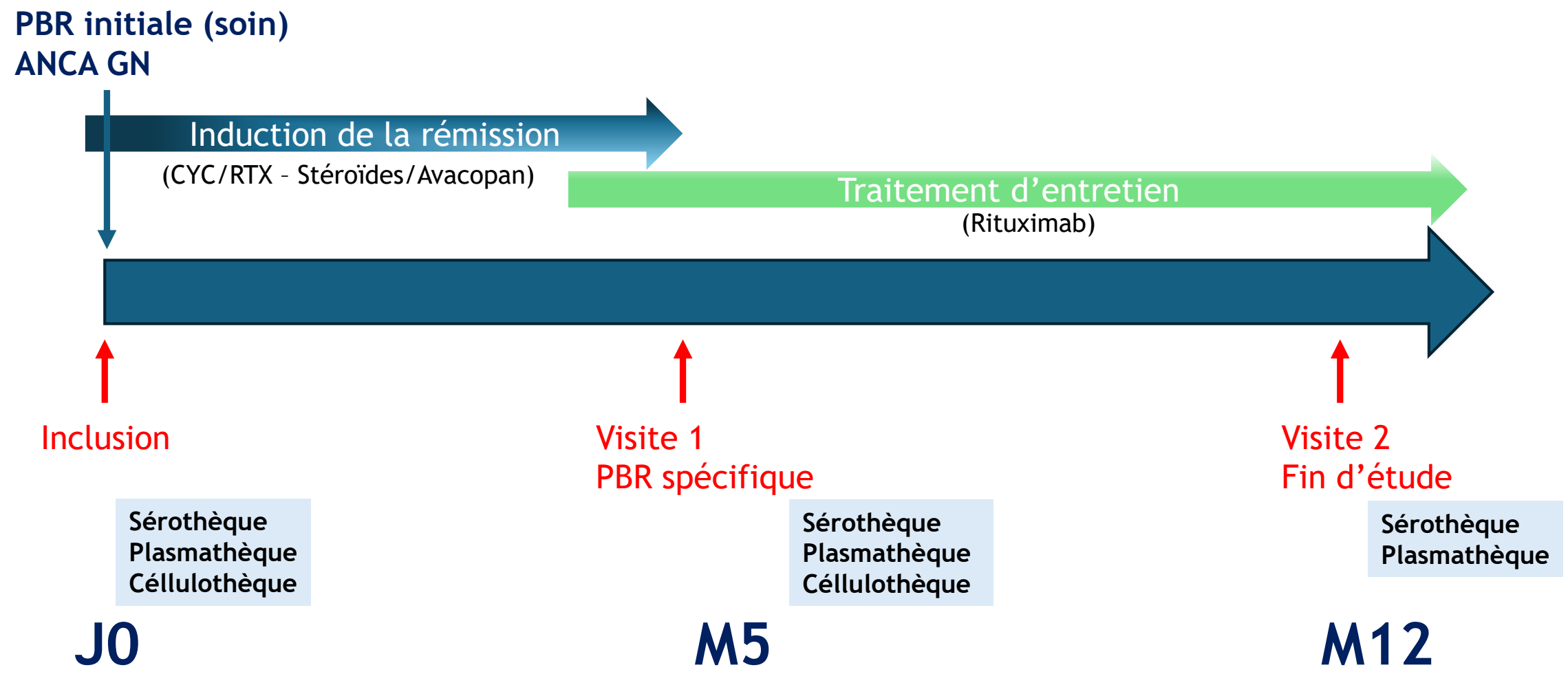
Identifier une signature non invasive de la rémission rénale des VAA

Préciser l'évolution sous traitement des lésions rénales entre le diagnostic et le 5^{ième} mois

- Comparer l'évolution des lésions histologiques entre la biopsie au diagnostic et la biopsie rénale de contrôle à 5 mois, ainsi que l'évolution des signatures transcriptomiques rénales et des cellules mononuclées circulantes selon la nature du traitement d'induction de la rémission administré.
- Etudier la corrélation entre l'atteinte rénale histologique au diagnostic et à 5 mois et:
 - l'évolution des paramètres rénaux (fonction rénale, protéinurie, hématurie) à 6 mois et 1 an
 - l'évolution du taux d'ANCA à 5 mois et 1 an
 - l'évolution des cytokines sériques et urinaires à 5 mois et 1 an
 - le pronostic rénal, cardiovasculaire et vital à 1 an

Design de l'étude

Etude de cohorte, physiopathologique, exploratoire, multicentrique et prospective



Calendrier de l'étude

	V0 - Inclusion	V1 à 5 mois (+/- 14 jours)	V2 à 12 mois (+/- 21 jours)
Information/consentement	X		
Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion			
Examen clinique	X	X	X
Antécédents	X		
Traitements en cours	X	X	X
Bilan biologique standard	X	X	X
Scores BVAS et VDI	X*	X*	X*
Sérothèque	X*	X*	X*
Plasmathèque	X*	X*	X*
Céllulothèque	X*	X*	
Urinothèque	X*	X*	X*
Biopsie rénale	X	X*	
Évènements indésirables (rechutes, dialyse, insuffisance rénale terminale, décès**)		X	X
Traitements concomitants	X	X	X

X* procédure ou investigation spécifique à la recherche ; X : procédure ou investigation réalisée dans le cadre du soin.

Analyses spécifiques de l'étude

Biopsie rénale



Double lecture en aveugle
des biopsies inclusion et M5

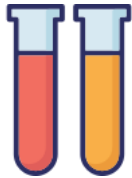
selon une grille prédéfinie

Céllulothèque



Transcriptome (Technologie nanoString nCounter)

Plasma/serothèque
Inclusion, M5, M12



Cytokines sériques et autres molécules de
l'inflammation (cplt):

- TNFalpha, IL-6, IFNalpha, IL-8, CXCL-13, TIMP-1, MMP3
- C3a, C5a, BB, sC5b9, CFH
- Par technologie Bioplex et par ELISA

Urinothèque
Inclusion, M5, M12



Cytokines urinaires :

- sCD163 et MCP1
- Par technique ELISA

Nombre de patients

- Etude exploratoire
- Avec pour objectif d'analyser 50 patients avec une biopsie exploitable à 5 mois
- Inclusion de 64 patients en prenant en compte que 20-25% des patients ne seront pas biopsiés (échec PBR - IRCT ou décès avant M5)
- Période de recrutement: 2 ans
- 12 centres (2-4 patients/centre/an)

Centres investigateurs

Angers: JF Augusto

Brest: E Cornec-Le Gall

Cholet: A Djema

La Roche-sur-Yon: G Couvrat-Desver

Laval: LM Pouteau

Le Mans: GB Picolli

Marseille: N Jourde-Chiche

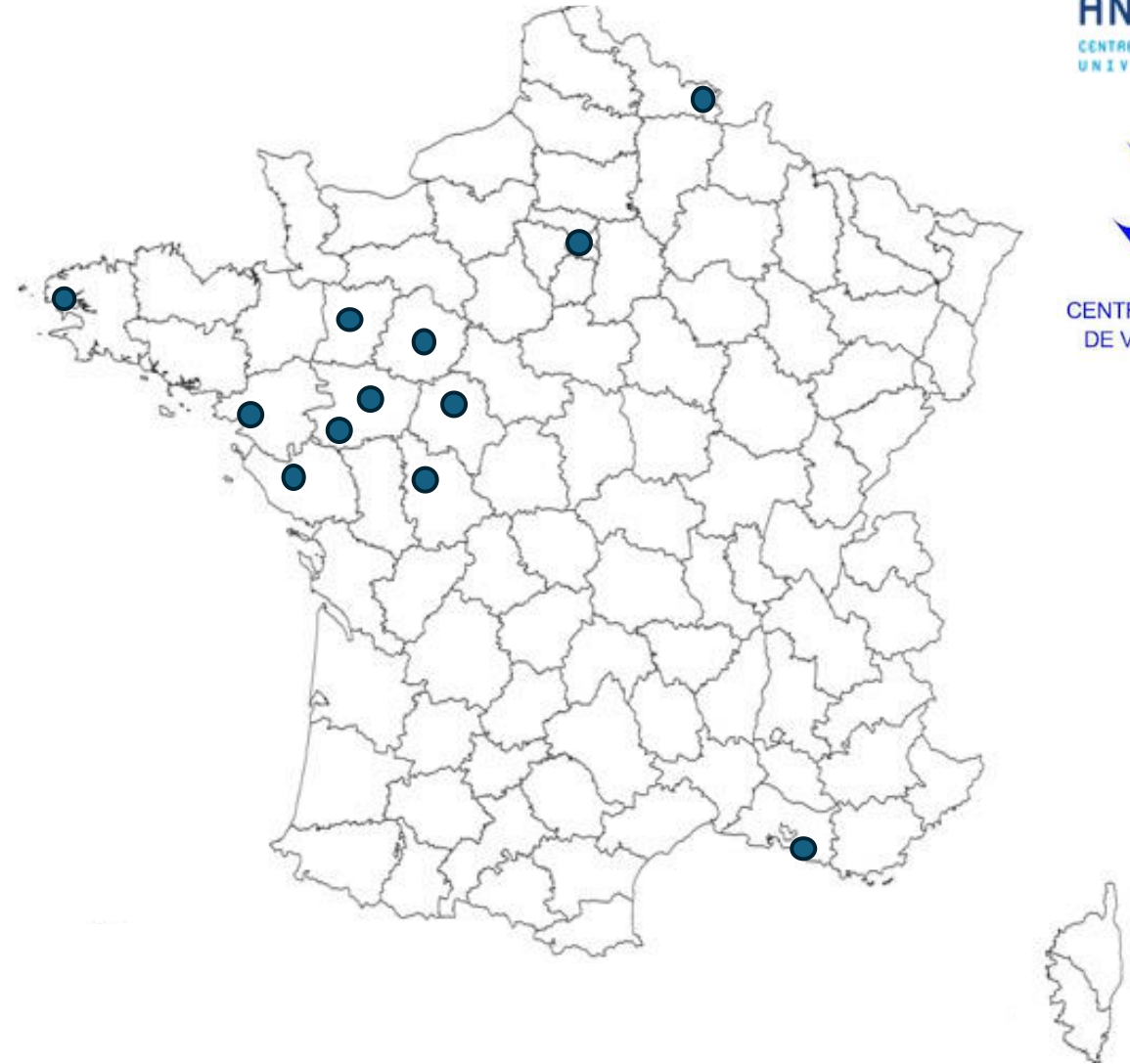
Nantes: S Ville

Paris HEGP: A Karras

Poitiers: F Bridoux

Tours: JM Halimi

Valenciennes: T Quemeneur



CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE



CENTRE HOSPITALIER
DE VALENCIENNES

Merci pour votre attention