

Formes graves de vascularites à ANCA : quels traitements fondés sur des preuves ?

Benjamin Terrier

CMR Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares

Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

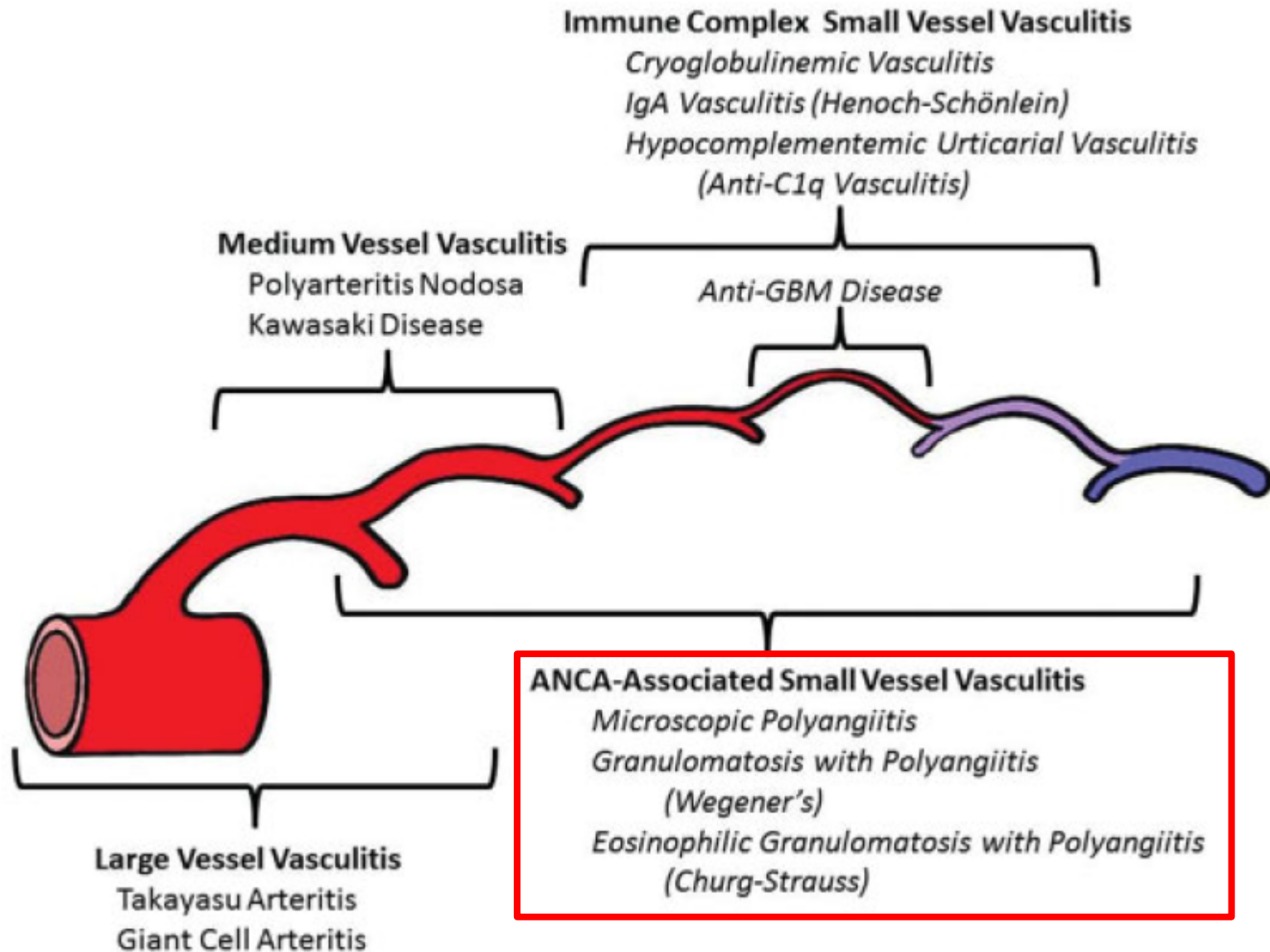
Paris, France



Liens d'intérêt

- **Boards : Roche, Chugai, Vifor, LFB, Grifols, AstraZeneca**
- **Consultations : Roche, Chugai, Vifor, LFB, Grifols, AstraZeneca**
- **Frais de déplacement/congrès : Roche, LFB, Grifols, GSK, Octapharma, Janssen**

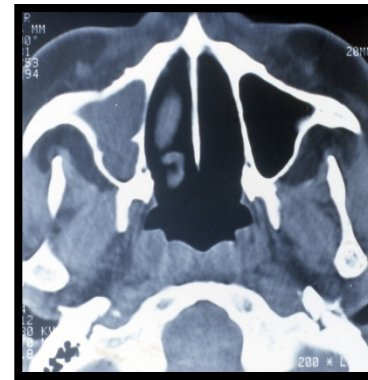
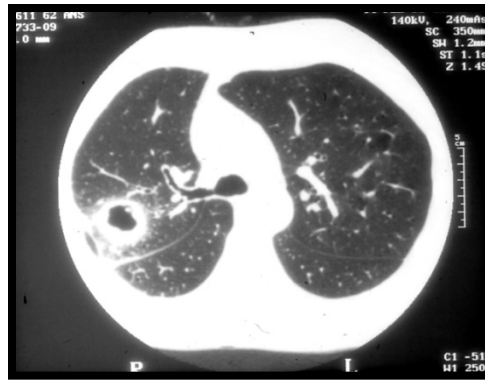
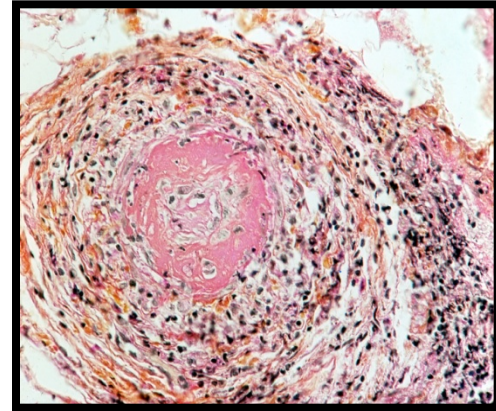
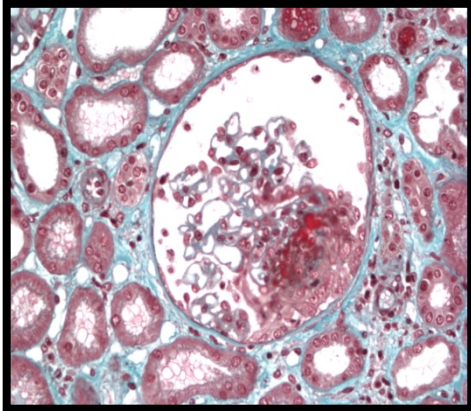
Nomenclature de Chapel Hill 2012



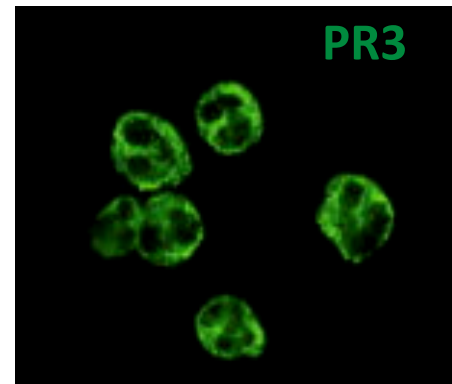
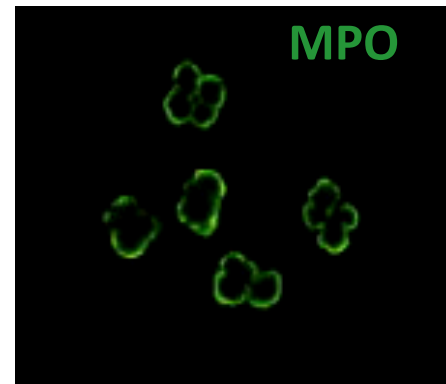
Vascularites associées aux ANCA

**Nécrose de la paroi vasculaire
et inflammation péri-vasculaire**

**Maladie systémique avec
atteinte rénale et pulmonaire**



ANCA	MPO	PR3
GPA (Wegener)	10 %	85 %
PAM	60 %	30 %
GEPA (Churg)	30%	0 %

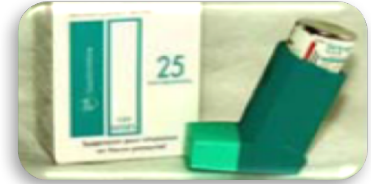
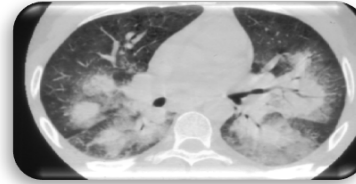
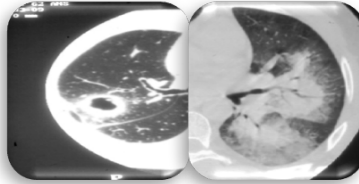


GPA

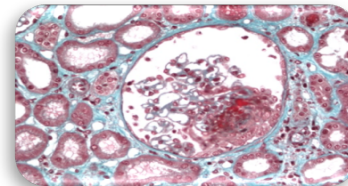
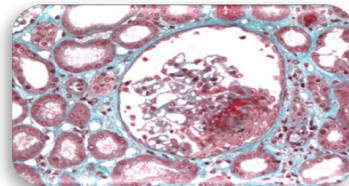
PAM

GEPA

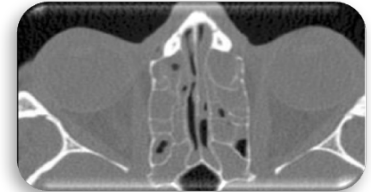
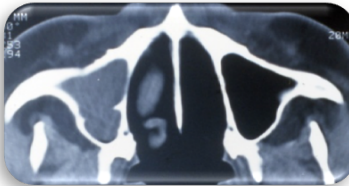
**Atteinte
pulmonaire**



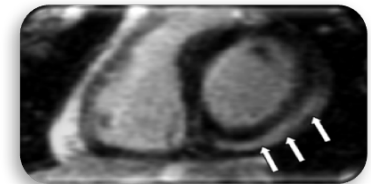
**Atteinte
rénale**



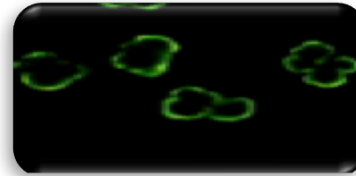
**Atteinte
ORL**



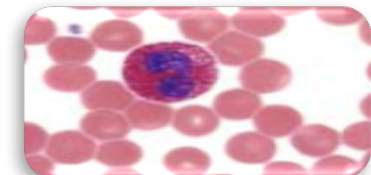
**Atteinte
cardiaque**



ANCA



Biologie



Qu'est-ce qu'une forme grave ?

Facteurs pronostiques

Protéinurie >1 g/j

Créatinine >140 µmol/l

Atteinte digestive

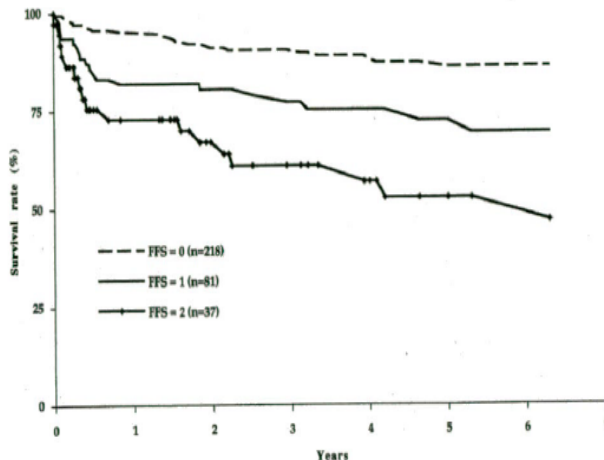
Atteinte cardiaque

Atteinte SNC

- **FFS 1996** : Etude des facteurs impactant la survie globale au cours de la PAN et la GEPA (**validé**)
- **FFS 2009** : Intégration des autres vascularites nécrosantes (GPA, PAM)

PNDS 2019

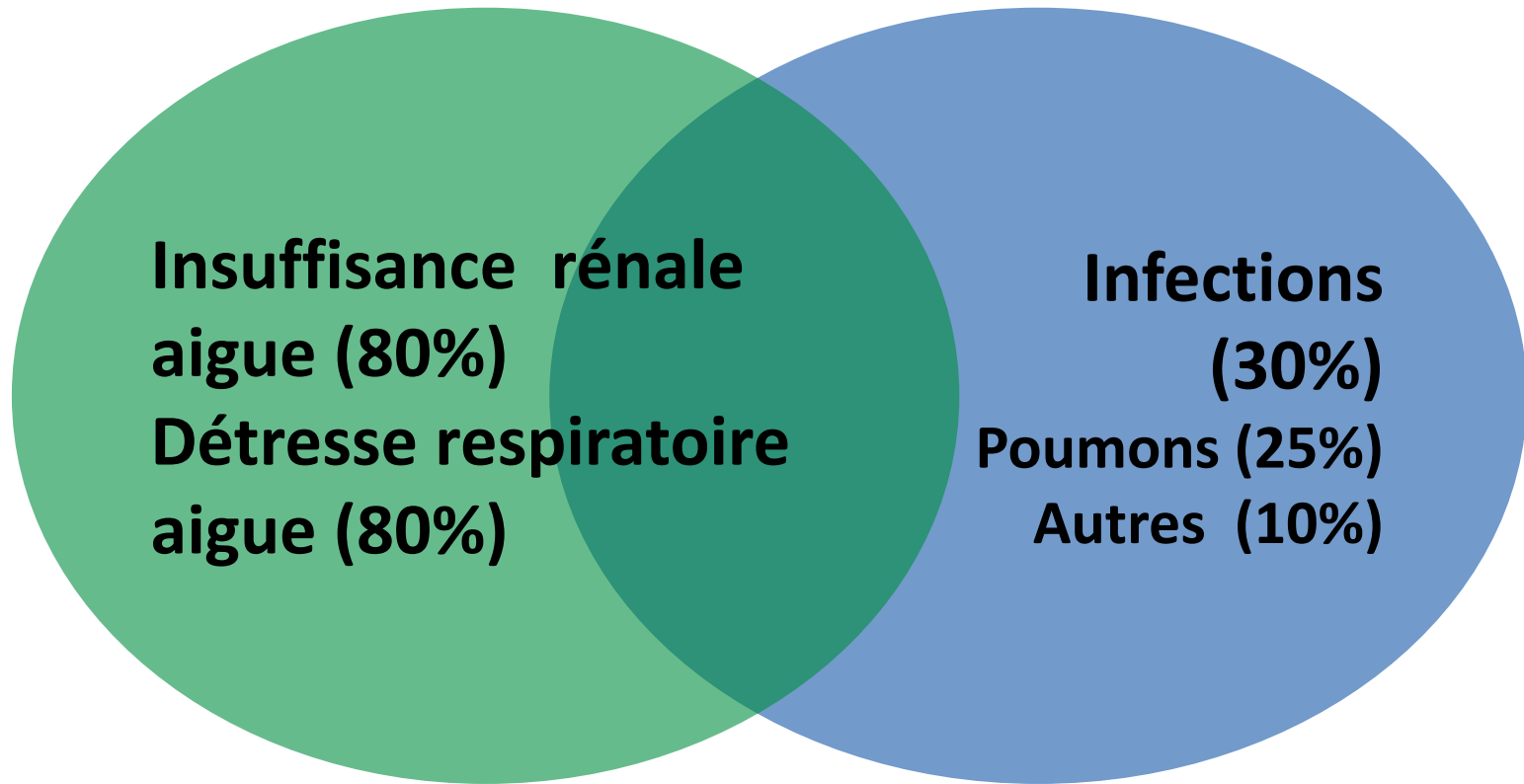
- Utilisation du FFS 1996 au cours de la PAN et de la GEPA
- Utilisation de la notion de maladie « sévère » et « non sévère » au cours de la GPA et PAM pour adapter la stratégie thérapeutique



Motifs d'admission en réanimation

Liés à la vascularite

**Liés aux traitements
et comorbidités**



Quelle prise en charge thérapeutique dans les formes graves?

1

Les glucocorticoïdes

2

Les immunosuppresseurs

3

Les échanges plasmatiques

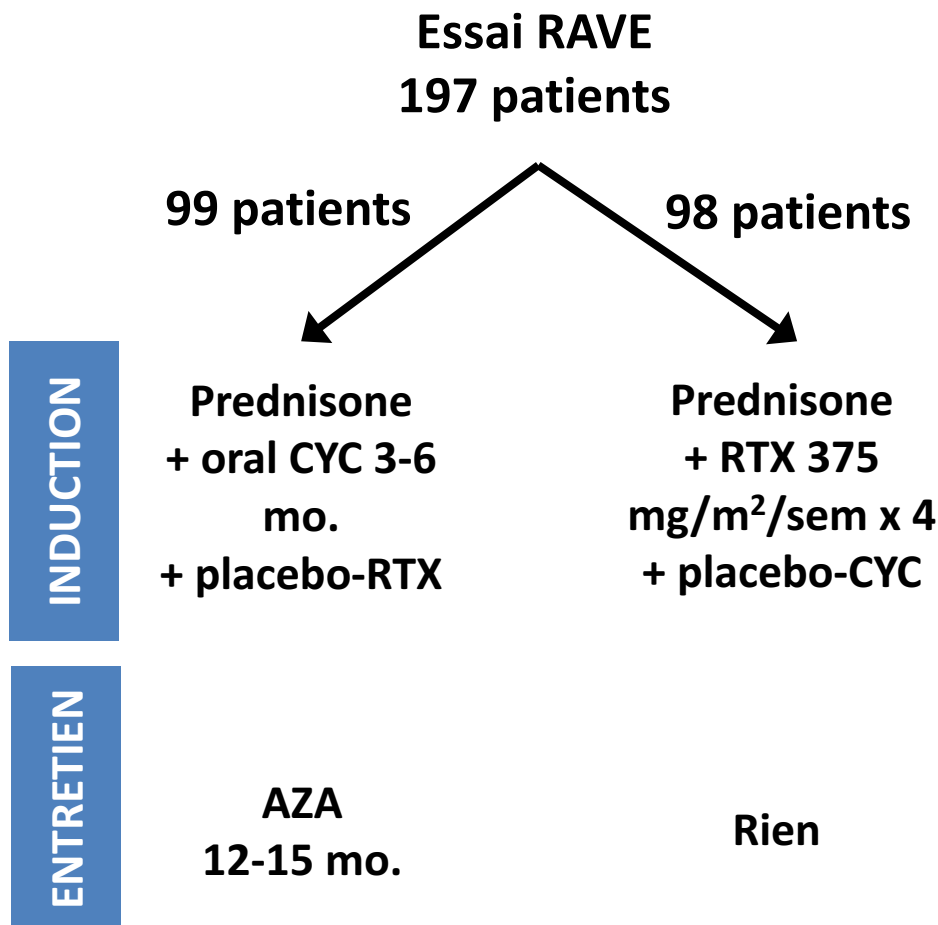


Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

*Stone JH et al, N Engl J Med,
2010;363:221-32*

Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

*Specks U et al, N Engl J Med,
2013;369:417-27*



Hypothèse RTX = CYC

Exclusion des patients :

- hémorragie alvéolaire nécessitant une ventilation mécanique
- insuffisance rénale rapidement progressive avec une créatininémie supérieure à 350 $\mu\text{mol/L}$



Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

Stone JH et al, N Engl J Med, 2010;363:221-32

Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Specks U et al, N Engl J Med, 2013;369:417-27

Efficacité globale

Bras RTX 63/99 (64%)

Bras CYC 52/99 (52%)

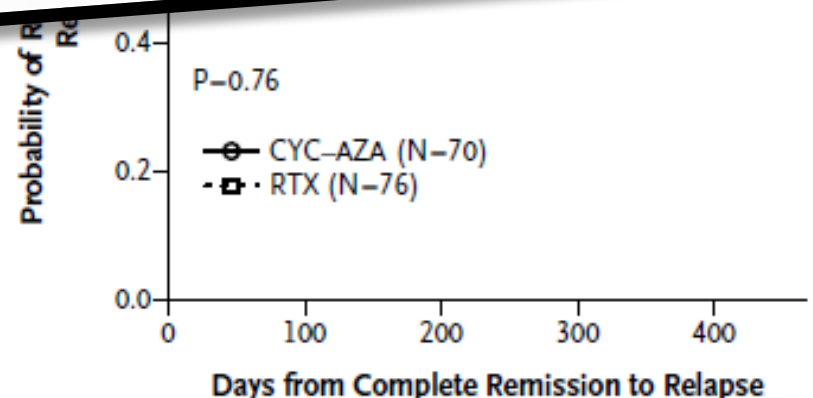
CONCLUSIONS

Rituximab therapy was not inferior to daily cyclophosphamide treatment for induction of remission in severe ANCA-associated vasculitis and may be superior in relapsing disease. (Funded by the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, Genentech, and Biogen; ClinicalTrials.gov number, NCT00104299.)

Sous-groupe des patients rechuteurs

Bras RTX 67% / Bras CYC 42%

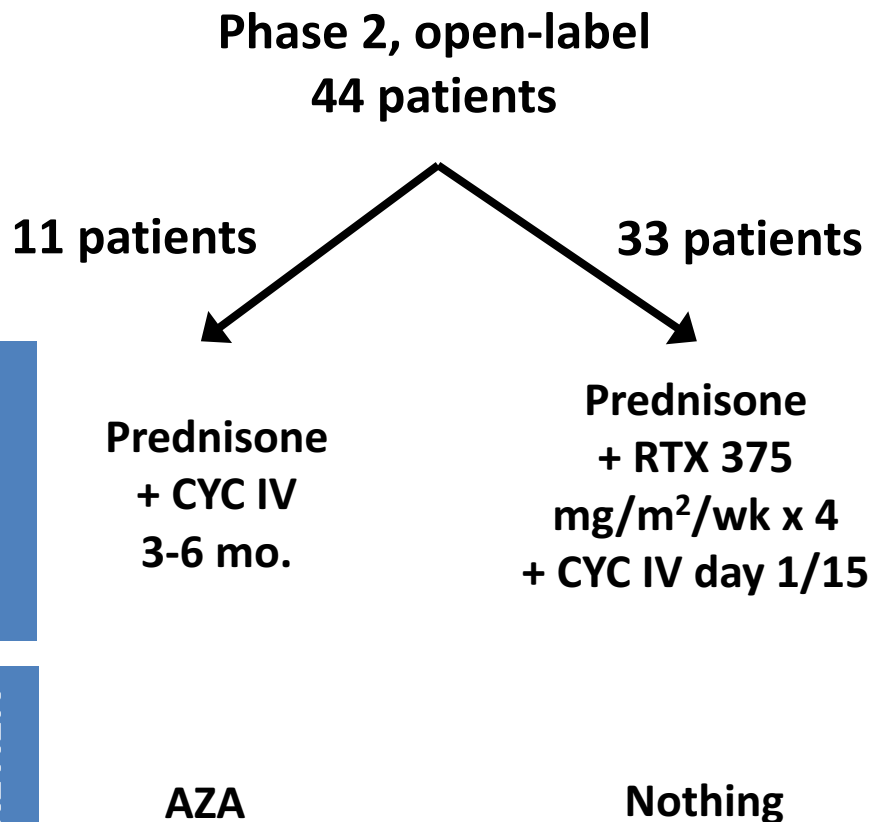
P=0.01 pour la supériorité



Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Jones RB et al, N Engl J Med, 2010;363:211-20

Hypothèse RTX/CYC > CYC



	RTX /CYC (n=33)	CYC (n=11)
Median age	68	67
GPA (%)	55	36
MPA (%)	36	36
Renal-limited	9	27
Renal (%)	100	100
<i>eGFR (ml/min)</i>	20	12
Dialysis (%)	24	9
TPE (%)	24	27

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Jones RB et al, N Engl J Med, 2010;363:211-20

Critères de jugement principaux

Taux de rémission à 12 mois

Effets indésirables

CONCLUSIONS

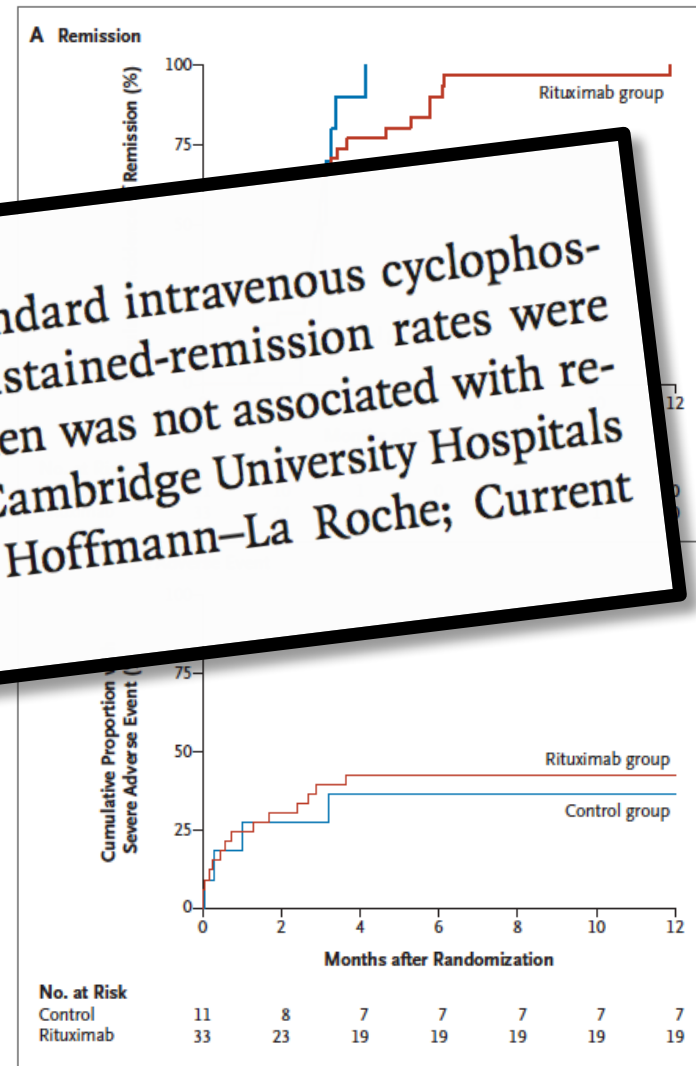
A rituximab-based regimen was not superior to standard intravenous cyclophosphamide for severe ANCA-associated vasculitis. Sustained-remission rates were high in both groups, and the rituximab-based regimen was not associated with reductions in early severe adverse events. (Funded by Cambridge University Hospitals National Health Service Foundation Trust and F. Hoffmann–La Roche; Current Controlled Trials number, ISRCTN28528813.)

groupe RTX/EDX (42%)

4/11 (36%) dans le groupe EDX (**P=0.77**)

Décès: 6/33 (18%) dans le groupe RTX/EDX

vs. 1/11 (9%) dans le groupe EDX

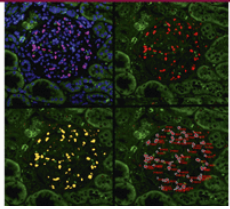


Le rituximab peut-il être utilisé dans les formes rénales sévères (créatininémie supérieure à 350 $\mu\text{mol/L}$) et/ou hémorragies intra-alvéolaires nécessitant une ventilation mécanique ?

Recommandations 2019



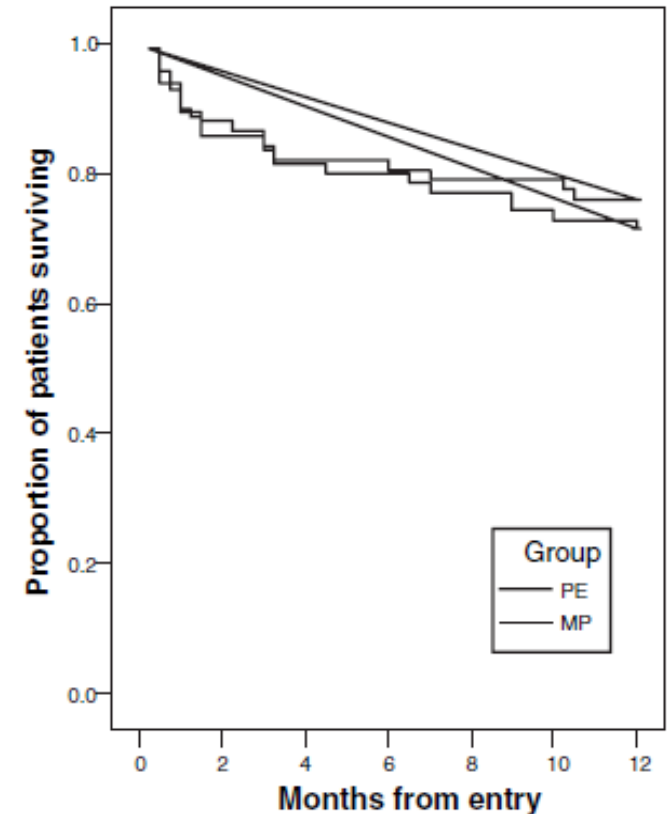
GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES



Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

Jayne DR et al, J Am Soc Nephrol, 2007;18:2180-88

- Traitement des formes rénales sévères avec créatininémie $>500 \mu\text{mol/l}$
- Comparaison des bolus de MP vs. EPT, en plus de CYC oral
- Critère de jugement principal : indépendance de la dialyse à M3 (49% avec MP vs. 69% avec EPT, $P=0,02$)
- Critères de jugement secondaires : survie rénale à M12 (57% avec bolus MP vs. 81% avec EPT)

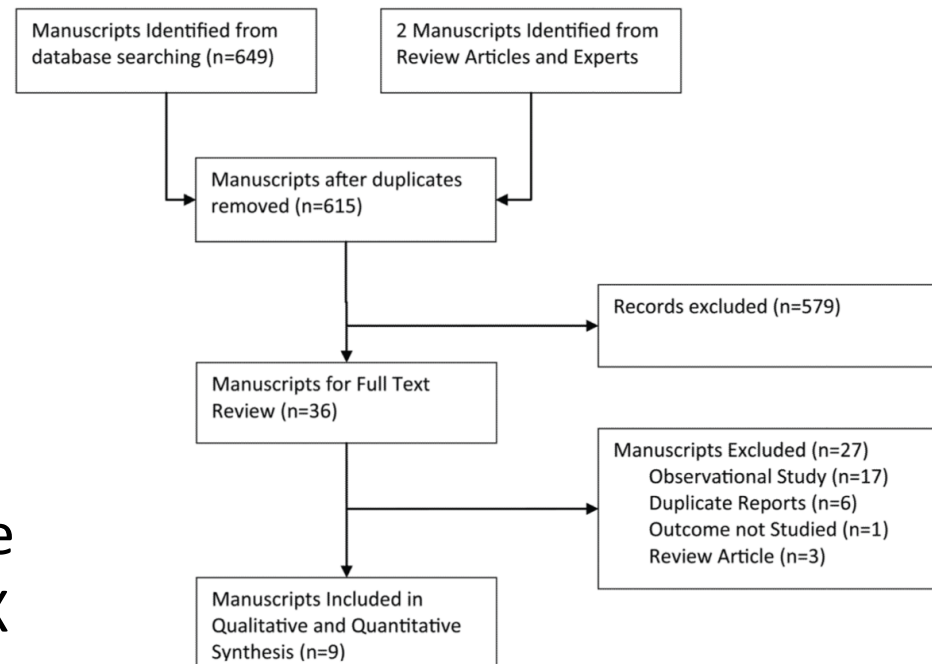




Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis

Walsh M et al, Am J Kidney Dis, 2011;57:566-574

- Méta-analyse des essais randomisés contrôlés au cours des vascularites rénales
- Neuf essais, 387 patients
 - PLEX : n=201
 - Pas de PLEX : n=186
- Critère de jugement principal : critère composite décès et/ou IRCT (= dialyse)
- Caractéristiques similaires entre les groupes PLEX et pas de PLEX
- Survenue de 183 événements

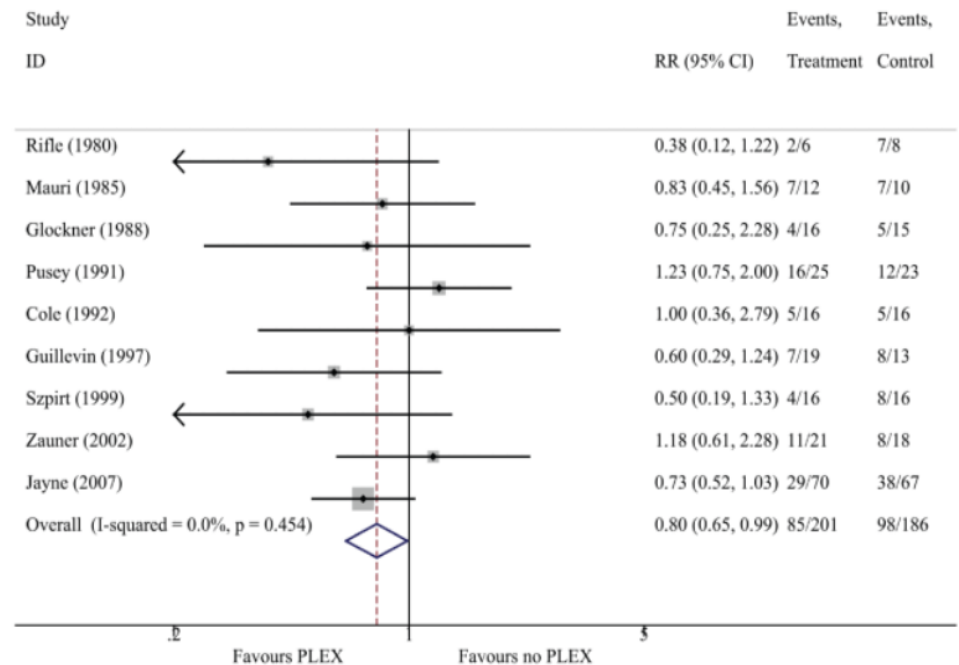




Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis

Walsh M et al, Am J Kidney Dis, 2011;57:566-574

- RR poolé de décès et/ou IRCT avec PLEX = 0,80 (IC 95% 0,65-0,99; p=0,04) soit une réduction de 20%
- Aucun effet sur la mortalité: RR = 1,00 (0,71-1,42)
- Effet plus marqué sur l'IRCT: RR = 0,64 (0,47-0,88; p=0,007) soit une réduction de 36% avec PLEX

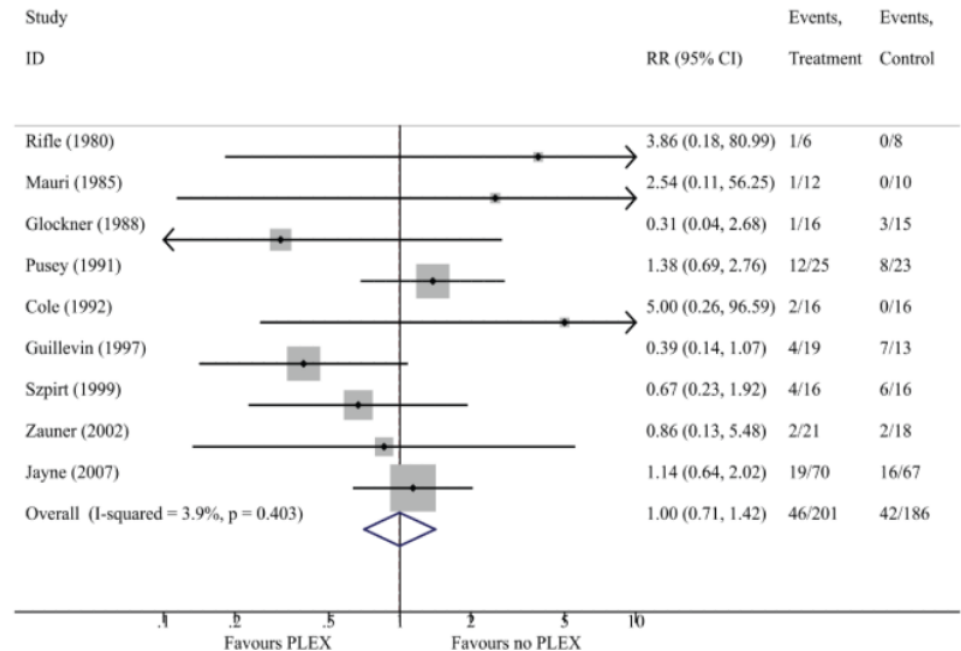




Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis

Walsh M et al, Am J Kidney Dis, 2011;57:566-574

- RR poolé de décès et/ou IRCT avec PLEX = 0,80 (IC 95% 0,65-0,99; p=0,04) soit une réduction de 20%
- Aucun effet sur la mortalité: RR = 1,00 (0,71-1,42)
- Effet plus marqué sur l'IRCT: RR = 0,64 (0,47-0,88; p=0,007) soit une réduction de 36% avec PLEX

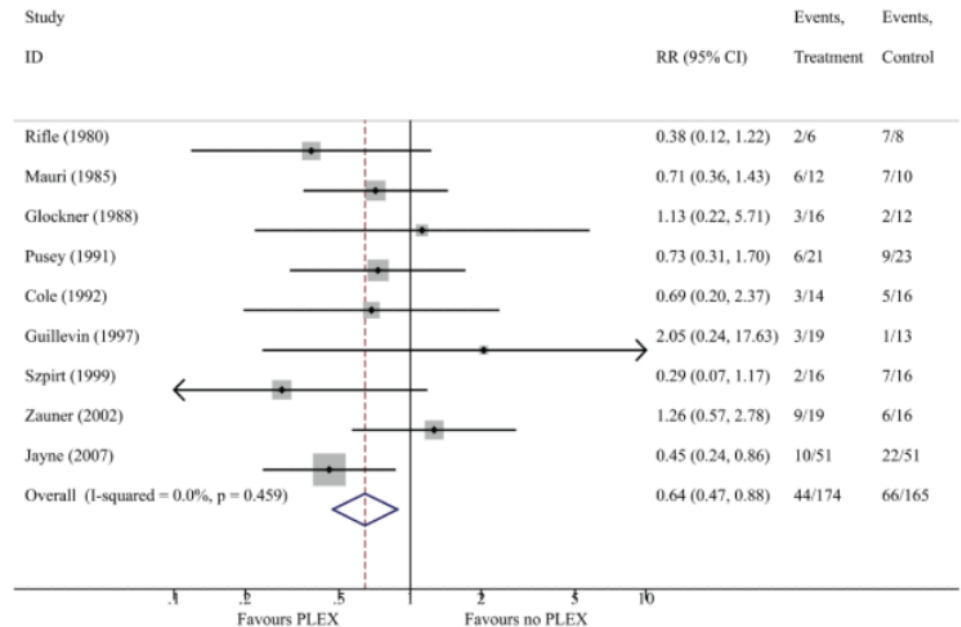


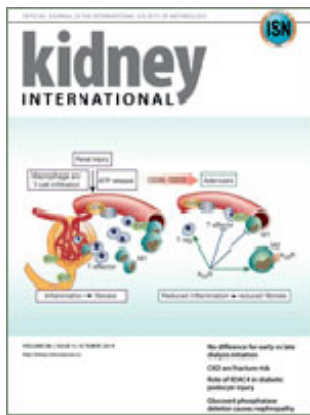


Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis

Walsh M et al, Am J Kidney Dis, 2011;57:566-574

- RR poolé de décès et/ou IRCT avec PLEX = 0,80 (IC 95% 0,65-0,99; $p=0,04$) soit une réduction de 20%
- Aucun effet sur la mortalité: $RR = 1,00$ (0,71-1,42)
- **Effet plus marqué sur l'IRCT: $RR = 0,64$ (0,47-0,88; $p=0,007$) soit une réduction de 36% avec PLEX**

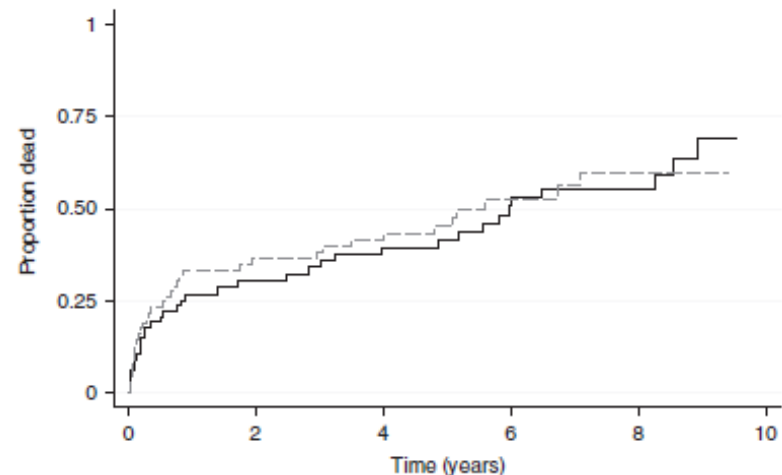
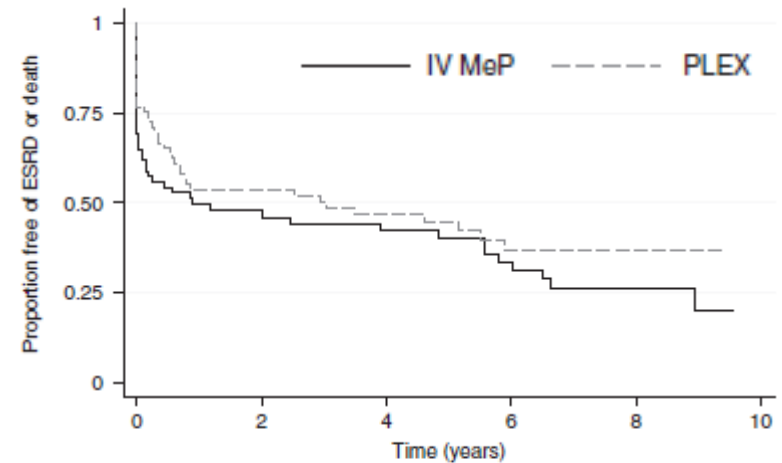




Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear

Walsh M et al, Kidney Int, 2013;84:397-402

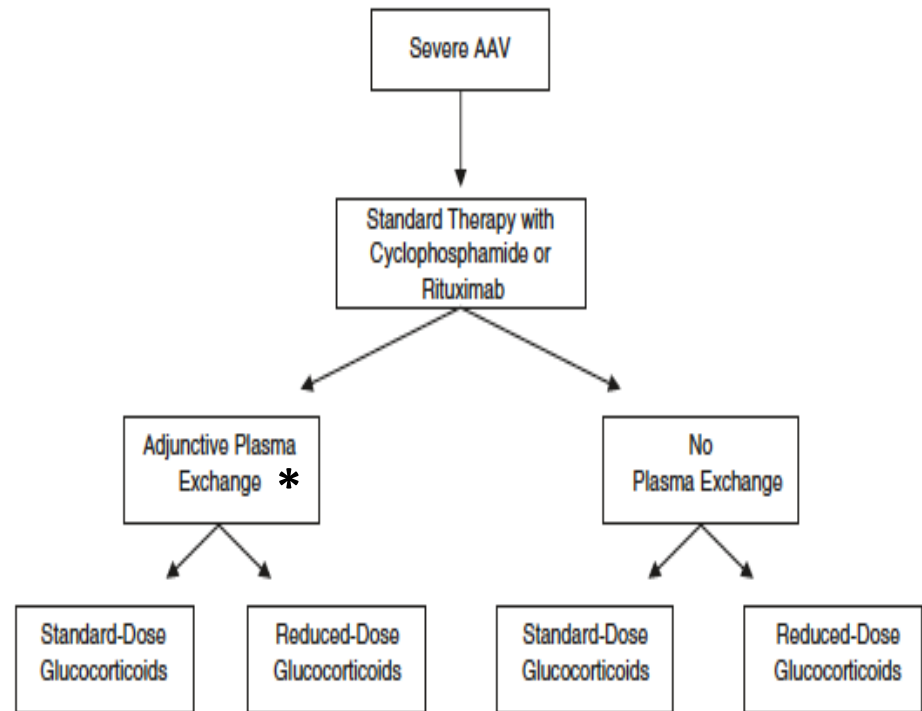
- HR pour le critère décès/IRCT pour EPT vs. MP :
0,81 (IC 95% 0,53-1,23)
- HR pour le critère décès pour EPT vs. MP :
1,08 (IC 95% 0,67-1,73)
- HR pour le critère IRCT pour EPT vs. MP :
0,64 (IC 0,40-1,05, P=0,08)
- Pas de bénéfice à long terme



Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial



- 704 patients atteints de vascularite sévère:
 - Insuffisance rénale avec DFG_e <50 mL/min
 - Hémorragie intra-alvéolaire
- Critère de jugement principal: temps jusqu'au critère composite décès et/ou IRCT (= EER pour >12 sem)



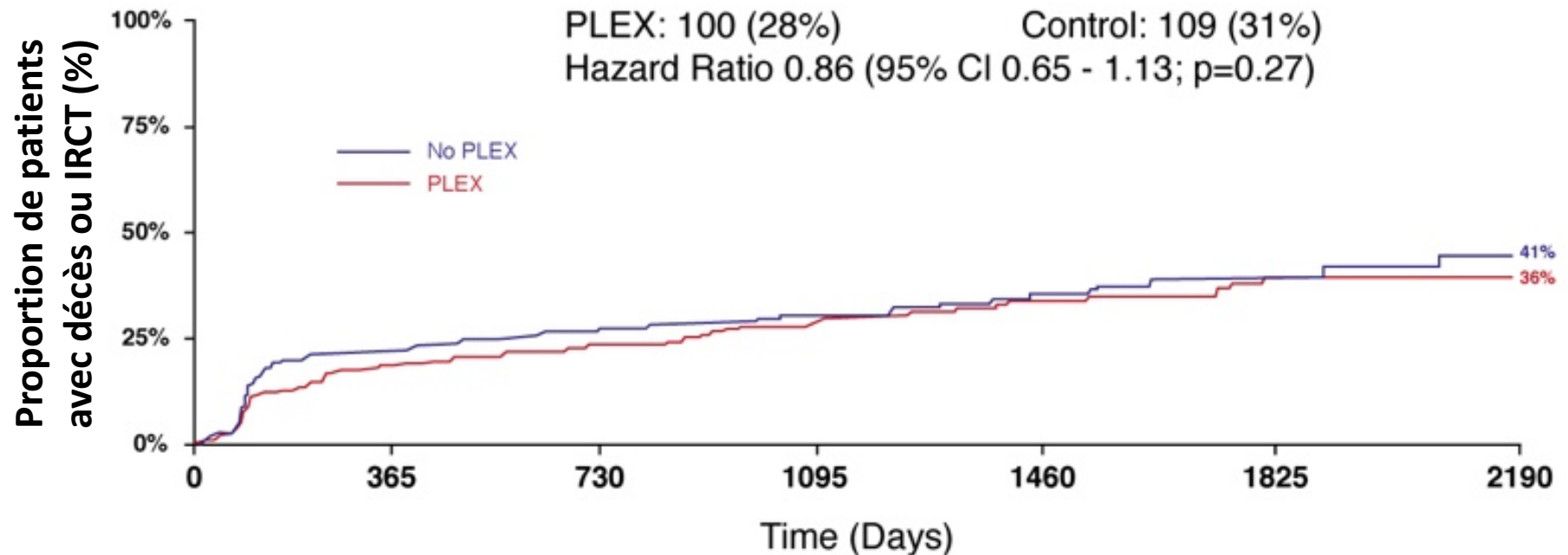
****Bras PLEX : 7 EPT
sur 14 jours***

	PLEX (n=352)	Contrôles (n=352)
Age moyen (SD)	62.8 (14.4)	63.5 (13.7)
ANCA, n (%)		
PR3	143 (40.6)	143 (40.6)
MPO	209 (59.4)	209 (59.4)
Hémorragie alvéolaire, n (%)		
Présente	95 (27.0)	96 (27.3)
Sévère	31 (8.8)	30 (8.5)
Créatininémie initiale		
Médiane (IQR)	327 (206-491)	335.9 (209-495)
>500 umol/l, n (%)	101 (28.7)	104 (29.5)
Dialyse, n (%)	66 (18.8)	74 (21.0)
Immunosuppression, n(%)		
CYC IV	177 (50.3)	177 (50.3)
CYC oral	120 (34.1)	121 (34.3)
RTX	55 (15.6)	54 (15.4)

Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial



Survenue décès et/ou IRCT chez 28% dans le groupe EPT vs. 31% dans le groupe sans EPT : **HR 0,86 ; IC 95% 0,65-1,13 (P=0,27)**



Critère de jugement principal	Hazard Ratio (IC 95%)	P
Non ajusté	0.89 (0.68-1.17)	0.42
Analyse Per-protocole	0.85 (0.66-1.16)	0.35
Censuré à 12 mois	0.77 (0.56-1.06)	0.11
Sous-groupes		
< 60 ans > 60 ans	1.20 (0.73-1.97) 0.75 (0.54-1.04)	0.13
Créatininémie >500 Créatininémie <500	0.98 (0.65-1.48) 0.77 (0.53-1.11)	0.38
PR3-ANCA MPO-ANCA	0.84 (0.51-1.36) 0.84 (0.62-1.21)	0.91
Pas d'HIA HIA modérée HIA sévère	0.95 (0.69-1.31) 0.64 (0.33-1.24) 0.67 (0.28-1.64)	0.49
CYC IV CYC oral RTX	0.79 (0.55-1.14) 0.98 (0.61-1.57) 0.87 (0.38-1.96)	0.79

Quelle place pour les échanges plasmatiques thérapeutiques après 2018 ?

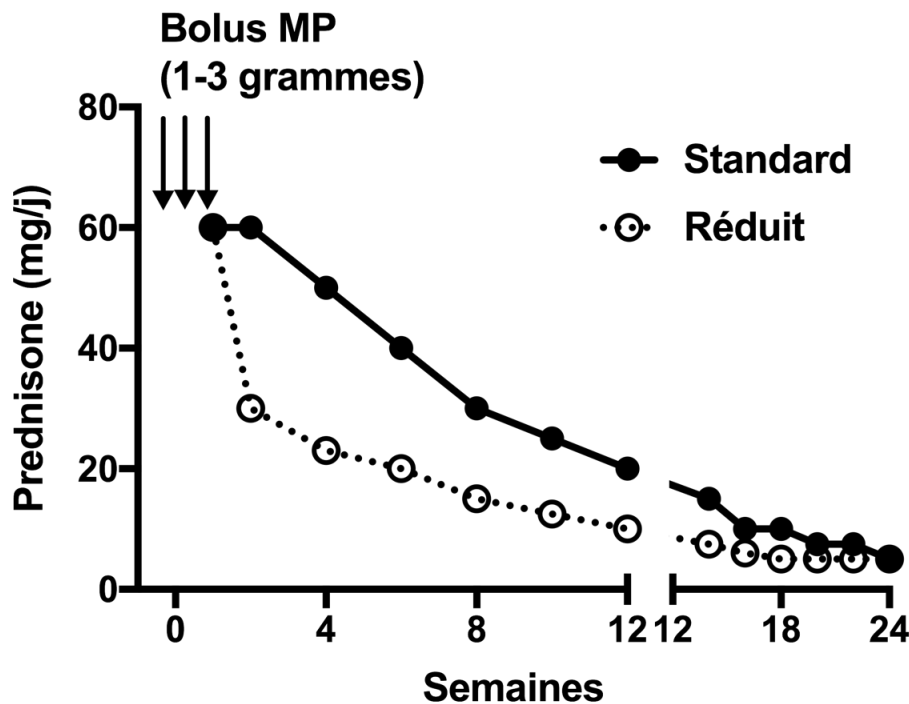
Avis du Groupe Français d'Etude des Vascularites sur les EPT



Même si l'utilisation des EPT doit désormais être réduite, on ne peut exclure leur intérêt chez certains patients, en particulier :

- Patients ayant une hémorragie alvéolaire sévère
- Patients ayant une aggravation persistante de leur insuffisance rénale malgré le traitement conventionnel par corticoïdes associées au cyclophosphamide ou au rituximab
- Patients se présentant avec une GNRP et/ou une HIA sans diagnostic de certitude, au moins jusqu'au résultat de la recherche d'anticorps anti-MBG et/ou du diagnostic de certitude

Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial



- Survenue décès et/ou IRCT chez 26% dans le groupe « standard » vs. 28% dans le groupe « réduit » (hypothèse de non-infériorité vérifiée)
- Moins d'infections sévères au cours de la 1^{ère} année dans le groupe avec dose réduite de corticoïdes (rapport de taux d'incidence de 0,70, IC à 95% de 0,52 à 0,94; P=0,02).

Quelle prise en charge thérapeutique dans les formes graves?

1

Les glucocorticoïdes

Dose réduite de corticoïdes

2

Les immunosuppresseurs

EDX voire RTX/EDX préférentiellement

3

Les échanges plasmatiques

Plutôt NON mais discuter au cas par cas



CENTRE DE REFERENCE GROUPE I
MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES
**Vascularites, Sclerodermies Systemiques,
Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte**

www.maladiesautoimmunes-cochin.org



GFEV

GRUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

www.vascularites.org

