



PREP-ANCA

Comparaison d'une stratégie basée sur une surveillance clinico-biologique versus un traitement **PRE-emptif par rituximab en cas de re**P**ositivation des **ANCA** au cours de la GPA et la PAM**

Projet de PHRC interrégional 2023

Investigateur coordonnateur : Dr Florence Delestre

Pourquoi cette étude ?

Rituximab : traitement d'entretien de référence de la GPA et de la PAM
Durée d'au moins 18 mois en schéma systématique, à discuter au-delà
Mais ... ~ 30% de rechutes à 84 mois

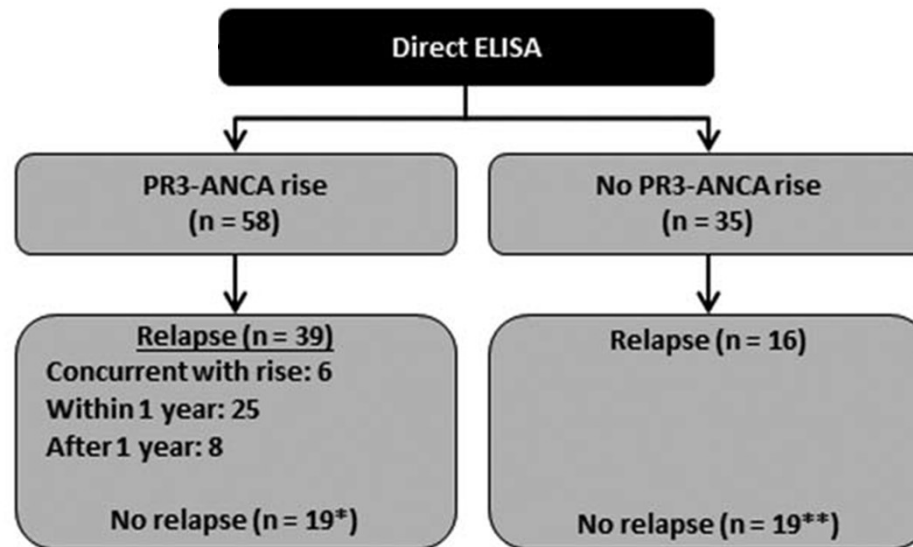


Quid des biomarqueurs de rechute ?



ANCA, biomarqueurs de rechute à court terme

1. Repositivation des ANCA associée à augmentation du risque de rechute

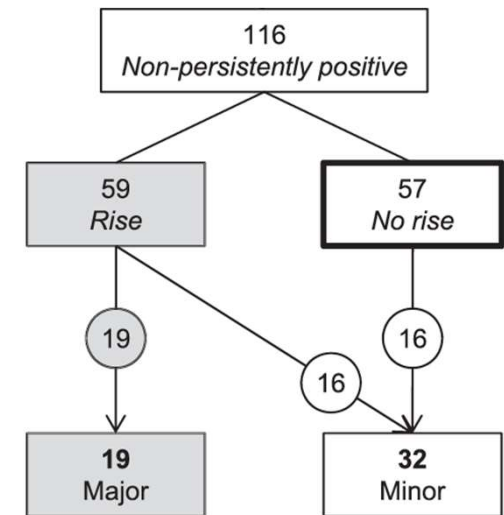
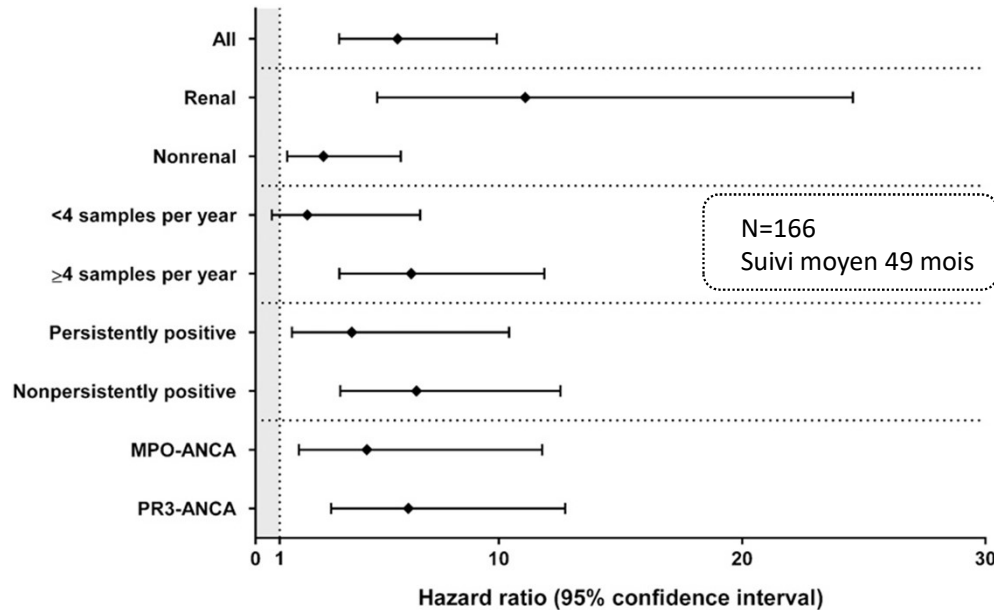


67% de rechute après élévation PR3-ANCA

Rechutes majeures : HR 4.57; p<0.001, plus marqué si atteinte rénale (HR 7.94, p<0.001)

ANCA, biomarqueurs de rechute à court terme

1. Repositivation des ANCA associée à augmentation du risque de rechute

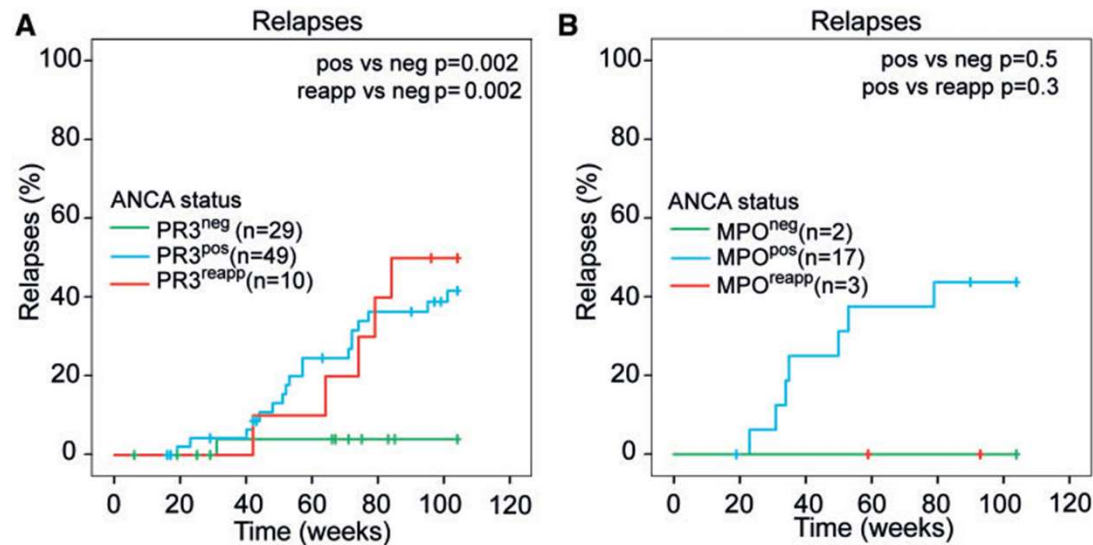


Élévation ANCA associée à rechute : HR 5.8 (3.4-9.9) ; p=0.001

Association plus marquée chez les patients avec atteinte rénale : HR 11.1 (5.0-24.6)

ANCA, biomarqueurs de rechute à court terme

1. Repositivation des ANCA associée à augmentation du risque de rechute



2006-2018
N=166
Suivi moyen 24 mois
RTX induction uniquement

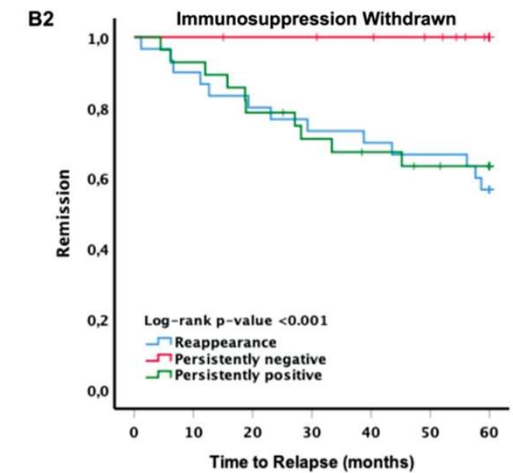
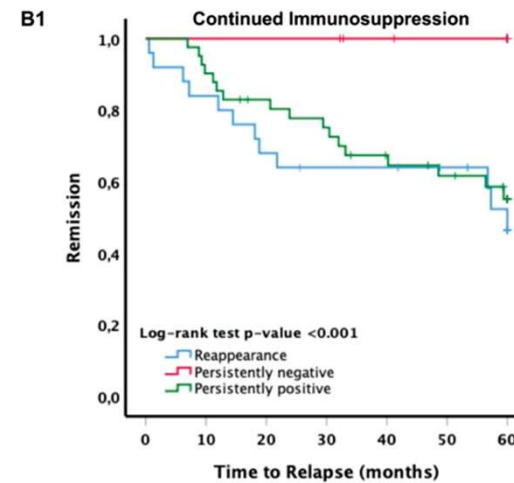
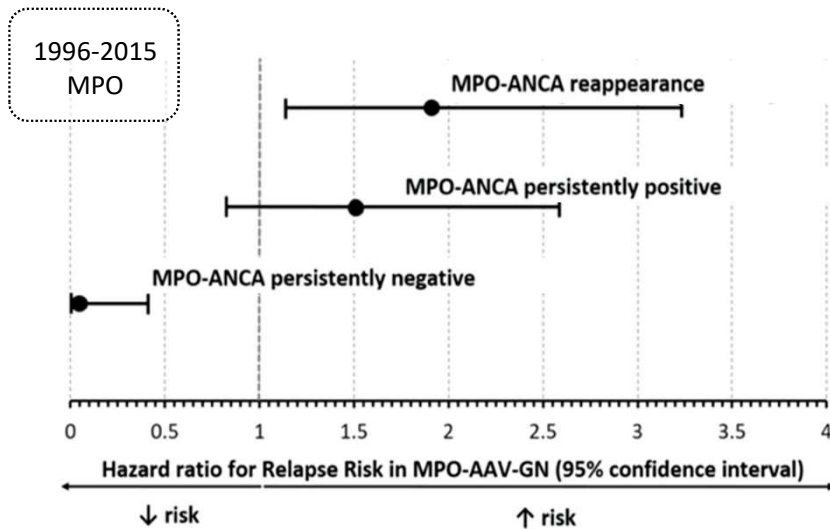
28% de rechute à 2 ans

Repositivation des PR3 associé à 50% de risque de rechute

96% des patients PR3-ANCA rechuteurs avaient une persistance ou réapparition des ANCA

ANCA, biomarqueurs de rechute à court terme

1. Repositivation des ANCA associée à augmentation du risque de rechute

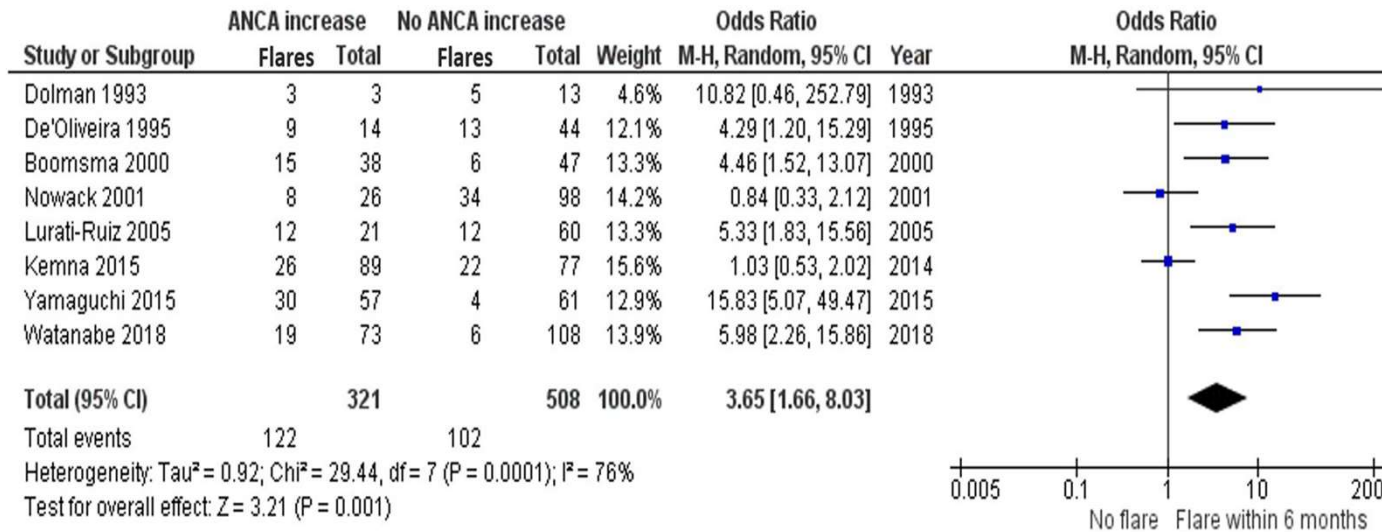


Réapparition des MPO-ANCA associée au risque de rechute : 39%, HR, 1.9 (1.1-3.3), P =0.02

Ce sous et après arrêt du traitement

ANCA, biomarqueurs de rechute à court terme

1. Repositivation des ANCA associée à augmentation du risque de rechute



- Risque de rechute à 6 mois : OR 3.7 (1.7–8.0)
- Risque de rechute à 12 mois OR 2.9 (1.2–6.9)

} MPO ++

ANCA, biomarqueurs de rechute à court terme

1. Repositivation des ANCA associée à augmentation du risque de rechute

2. Rechute à « court » terme

Fussner et al, Arthritis rheumatol 2016 :

84% des rechutes survenant dans l'année après élévation des ANCA

A-Soudi, Frontiers in 2022

Risque de rechute à 6 mois x 3.7

Non corrélé à une rechute concomittante ? (OR 0.13, 95% CI 0.03–0.53)


Han et al, Kidney Int 2003

Rechutes à 3-6 mois après élévation

Kemna et al, J Am Soc Nephrol, 2014

< 1 mois : 2% < 6 mois 29% < 12 mois 39% < 18 mois 51%

ANCA, biomarqueurs de rechute à court terme



1. Repositivation des ANCA associée à augmentation du risque de rechute



2. Rechute à « court » terme




3. Possible intérêt d'un traitement préemptif



Han et al, Kidney Int 2003




Première étude à s'intéresser à l'efficacité d'un traitement préemptif
MAIS : 1/ Rétrospective 2/ Avant Rituximab



18 patients avec élévation ANCA : 11 traités préemptivement, 8 non

➤ **Différence de rechute à 1 an de 82 % (p=0.0002)**

ANCA, biomarqueurs de rechute à court terme



1. Repositivation des ANCA associée à augmentation du risque de rechute



2. Rechute à « court » terme



3. Possible intérêt d'un traitement préemptif



Zonozi et al, Ann Rheum Dis 2024



Peu extrapolable ici :

- 
- Pas de bras contrôle
 - CD19 > ANCA ? mais doses de RTX cumulées importantes (3.6 g en 4,1 ans bras CD19 vs 0,5 g bras RTX)

Objectifs de l'étude

1.

Evaluer la supériorité d'un traitement préemptif par rituximab par rapport à une surveillance clinico-biologique trimestrielle en cas de réapparition des ANCA pour le maintien de la rémission chez des patients atteints de GPA et de PAM préalablement traités par rituximab systématique pendant 18 mois.

2.

Comparer les proportions de rechute mineure et/ou majeure, effets indésirables et mortalité, séquelles, qualité de vie, dose cumulée de corticoïdes, et l'évolution des ANCA et des CD19.

Essai thérapeutique multicentrique, prospectif, de supériorité, randomisé, en ouvert



Population d'étude

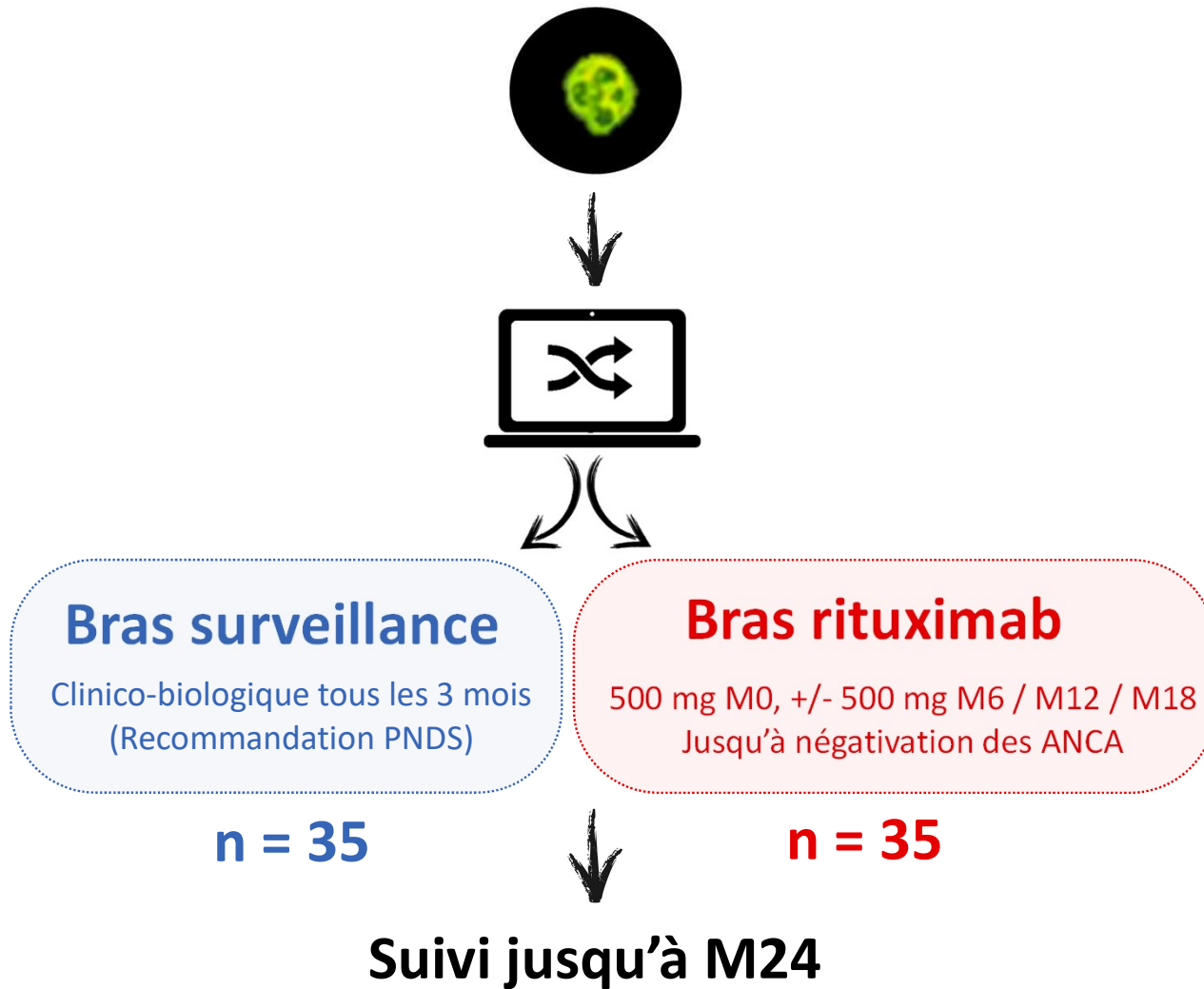
Critère d'inclusion

- **Age \geq 18 ans**
- Diagnostic de **GPA et de PAM** selon les critères ACR/EULAR 2022
- Ayant reçu un **traitement d'entretien par rituximab**
- **Rémission complète** (BVAS = 0)
- Avec **repositivation des ANCA** sur un test antigénique spécifique $<$ 3 mois
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Critère d'exclusion

- Diagnostic d'**autre vascularite**
- Vascularite **active**
- **Infection** active aiguë ou chronique
- **Cancer** actif ou récent ($<$ 5 ans), sauf cancers de la prostate localisé et cutanés baso-cellulaires
- **Hypersensibilité** à un anticorps monoclonal ou à un agent biologique
- Patients jugés en **échec du rituximab**
- Suspicion d'**inobservance** aux traitements
- **Incapacité à donner le consentement** éclairé par écrit
- Femmes **enceintes** et **allaitement**

Plan expérimental



1. Repositivation des ANCA

2. Randomisation

3. Phase de traitement

4. Phase de suivi

Critères d'évaluation

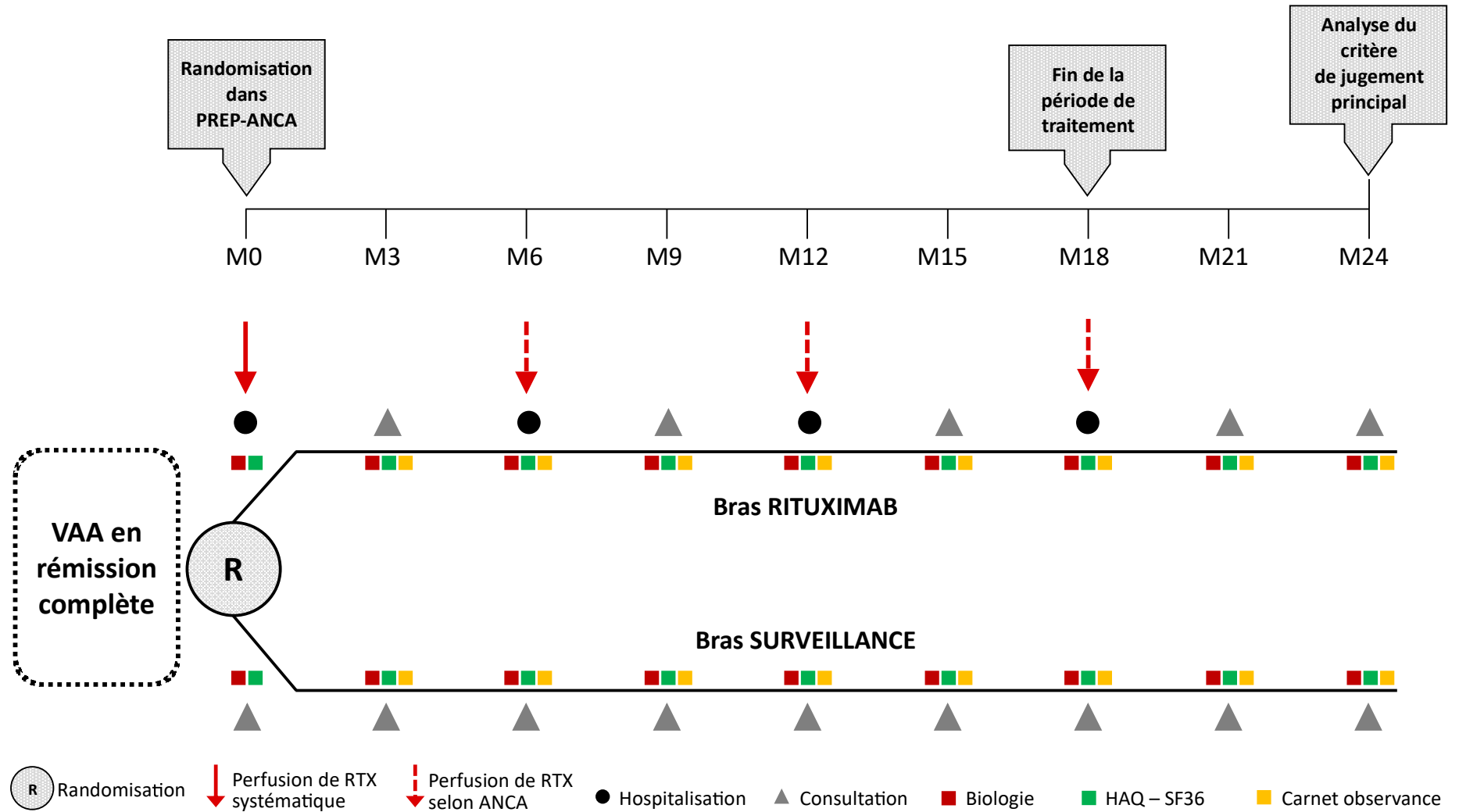
Critère de jugement principal :

Survie sans rechute (BVAS > 0) à 24 mois

Critères de jugement secondaires :

- Nombre de patients présentant une **rechute majeure ou mineure**
- Nombre d'**évènements indésirables** dont graves
- **Mortalité**
- Indice de dommages selon la classification **VDI**
- Qualité de vie selon les classifications **HAQ et SF-36**
- Dose cumulée et durée du traitement par **corticoïdes**
- Evolution des **ANCA** et du taux de lymphocytes B **CD19+**

Schéma prévisionnel de l'étude



Merci de votre attention

Investigateurs du GFEV Pr Bernard BONNOTTE, Dr Claire DEMOREUIL, Pr Stanislas FAGUER, Dr Aurélie HUMMEL, Dr Nizar JOHER, Pr Noémie JOURDE-CHICHE, Pr Jean-Emmanuel KAHN, Pr Alexandre KARRAS, Pr Estibaliz LAZARO, Dr Sarah LECHTMAN, Dr Nicolas LIMAL, Dr Yann NGUYEN, Dr Romain PAULE, Pr Thomas PAPO, Pr Grégory PUGNET, Dr Thomas QUEMENEUR, Dr Cédric RAFAT, Dr Quentin RAIMBOURG, Dr Perrine SMETS

Pr Raphaël Porcher