

Granulomatose avec polyangéite (Wegener) Polyangéite microscopique (PAM)

Xavier Puéchal, MD, PhD

Centre de Référence Coordonnateur d'Ile de France, Est et Ouest
Maladies Systémiques Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires rares

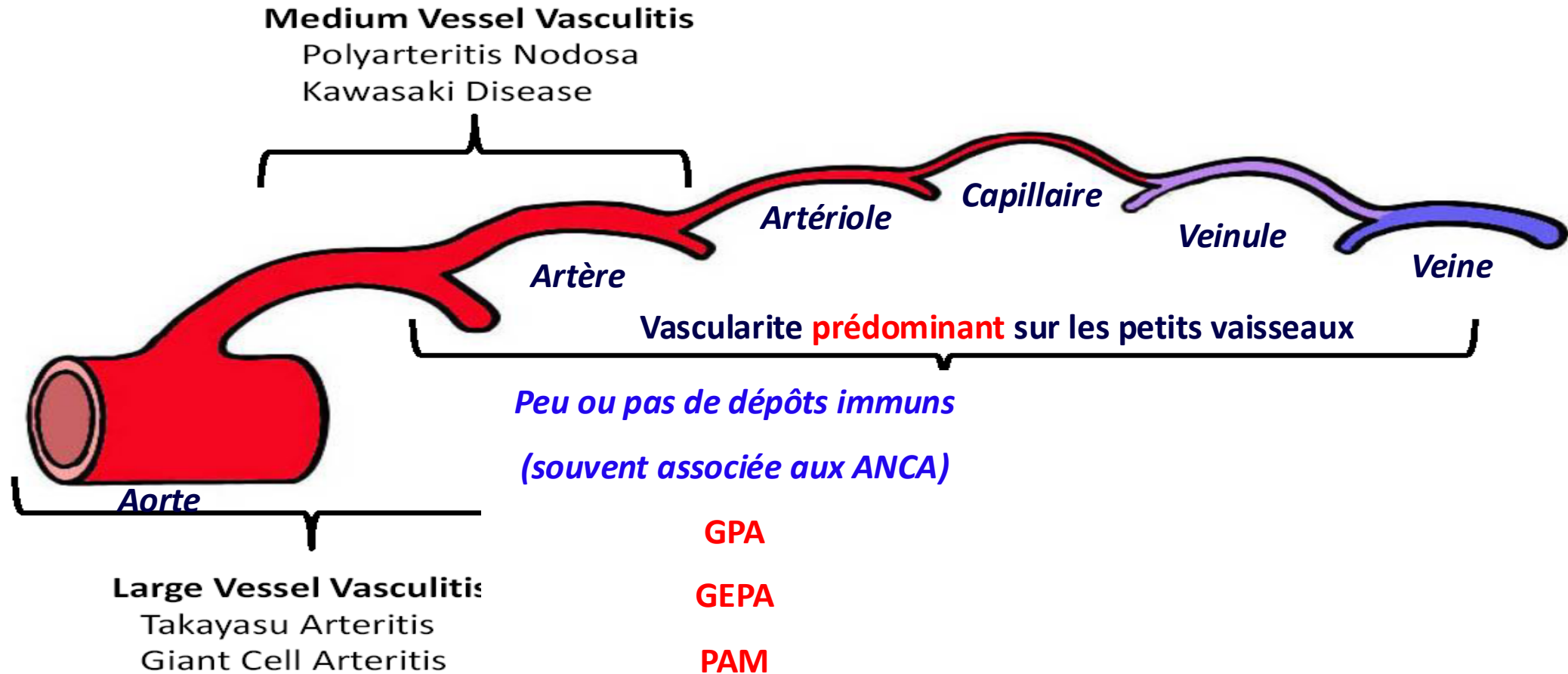
Hôpital Cochin

Université Paris Cité

<http://www.vascularites.org>

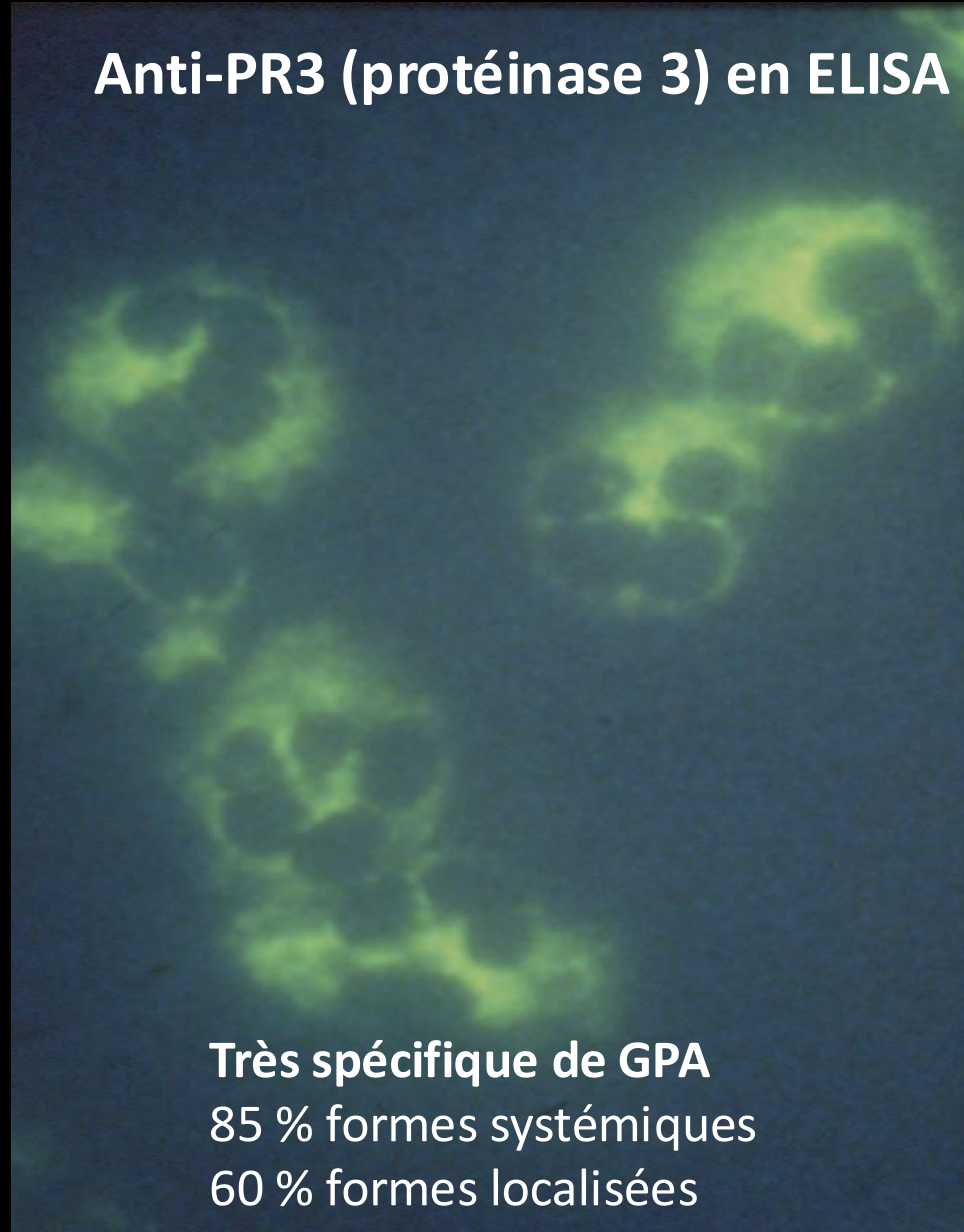
2012 Conférence Internationale de Consensus Révisé de Chapel Hill

Nomenclature des Vascularites



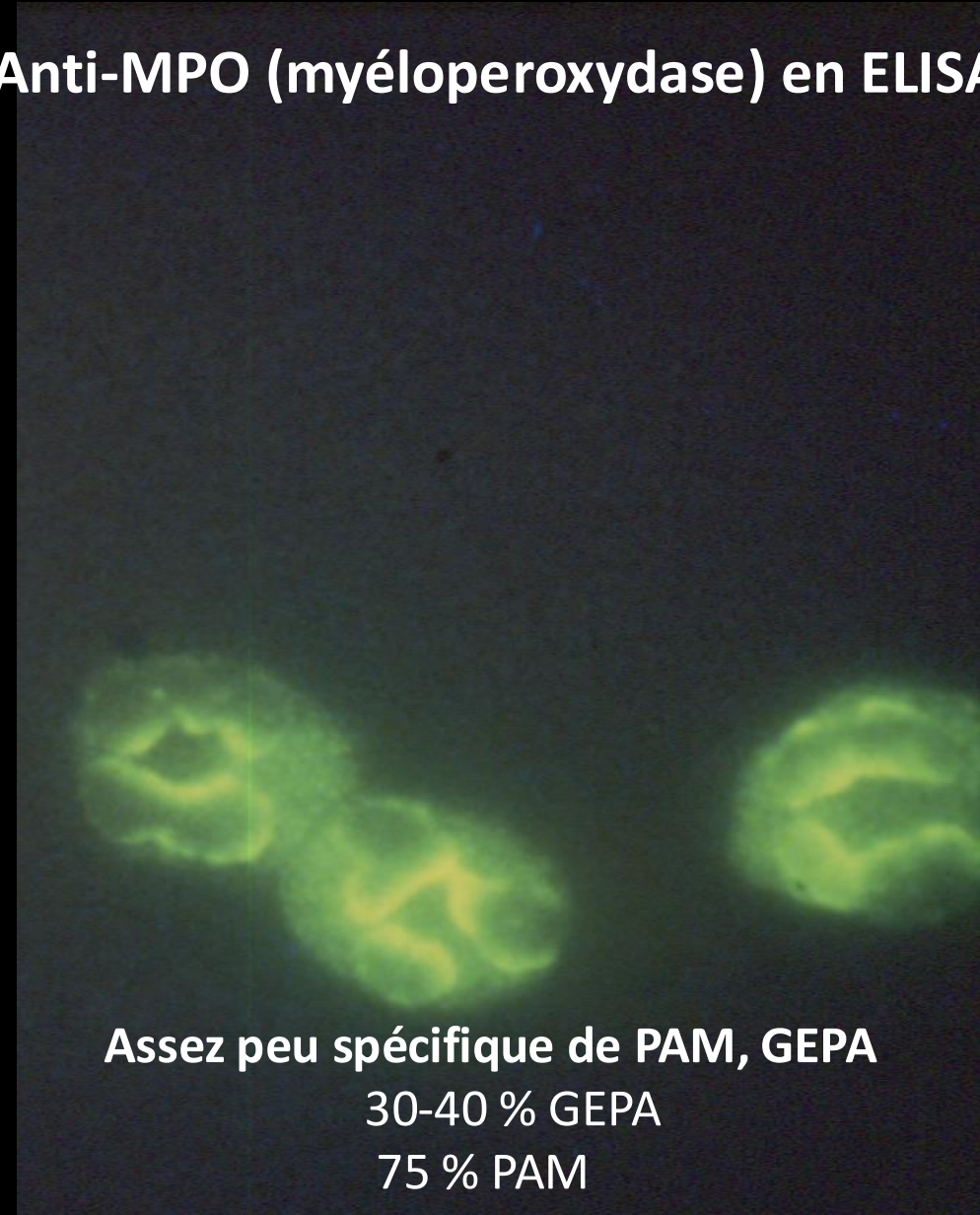
cANCA en IF

Anti-PR3 (protéinase 3) en ELISA



pANCA en IF

Anti-MPO (myéloperoxydase) en ELISA



CONSENSUS STATEMENT

OPEN

POSITION PAPER

Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Xavier Bossuyt¹, Jan-Willem Cohen Tervaert², Yoshihiro Arimura³, Daniel Blockmans⁴, Luis Felipe Flores-Suárez⁵, Loïc Guillevin⁶, Bernhard Hellmich⁷, David Jayne⁸, J. Charles Jennette⁹, Cees G. M. Kallenberg¹⁰, Sergey Moiseev¹¹, Pavel Novikov¹¹, Antonella Radice¹², Judith Anne Savige¹³, Renato Alberto Sinico¹⁴, Ulrich Specks¹⁵, Pieter van Paassen¹⁶, Ming-hui Zhao¹⁷, Niels Rasmussen¹⁸, Jan Damoiseaux¹⁹ and Elena Csernok⁷

The present Consensus Statement proposes that high-quality immunoassays can be used as the primary screening method for patients suspected of having the ANCA-associated vasculitides GPA and MPA without the categorical need for IIF.

Prévalence des vascularites systémiques

Etude Suède
287.479 hab
2007

PAM : 94
GPA : 160

Etude USA
Minnesota
2017

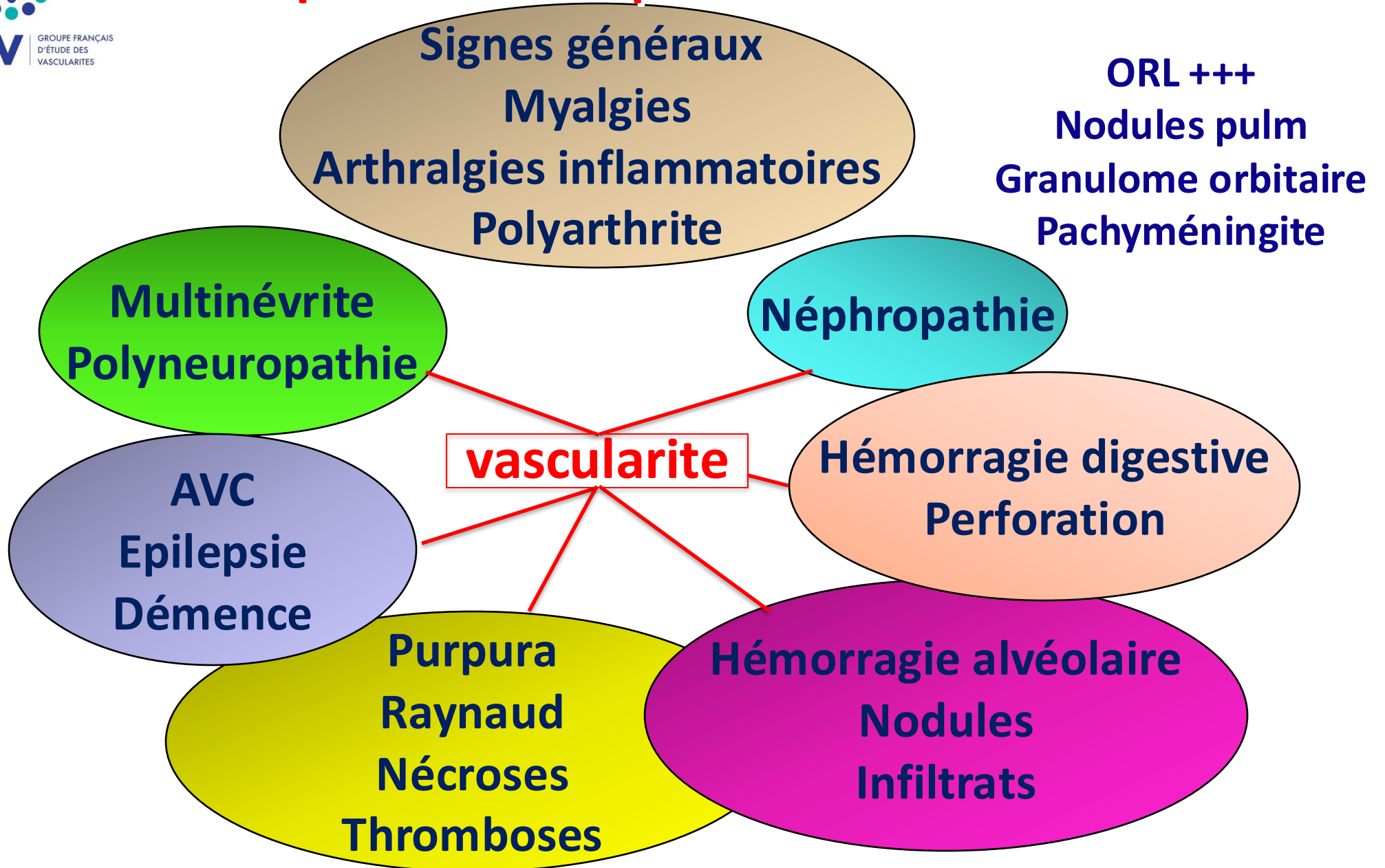
PAM : 184
GPA : 218
GEPA : 18
PAN : -

Etude France
SNDS
2022

PAM : 52-146
GPA : 214-366

par millions d'habitants adultes

Expression clinique des vascularites



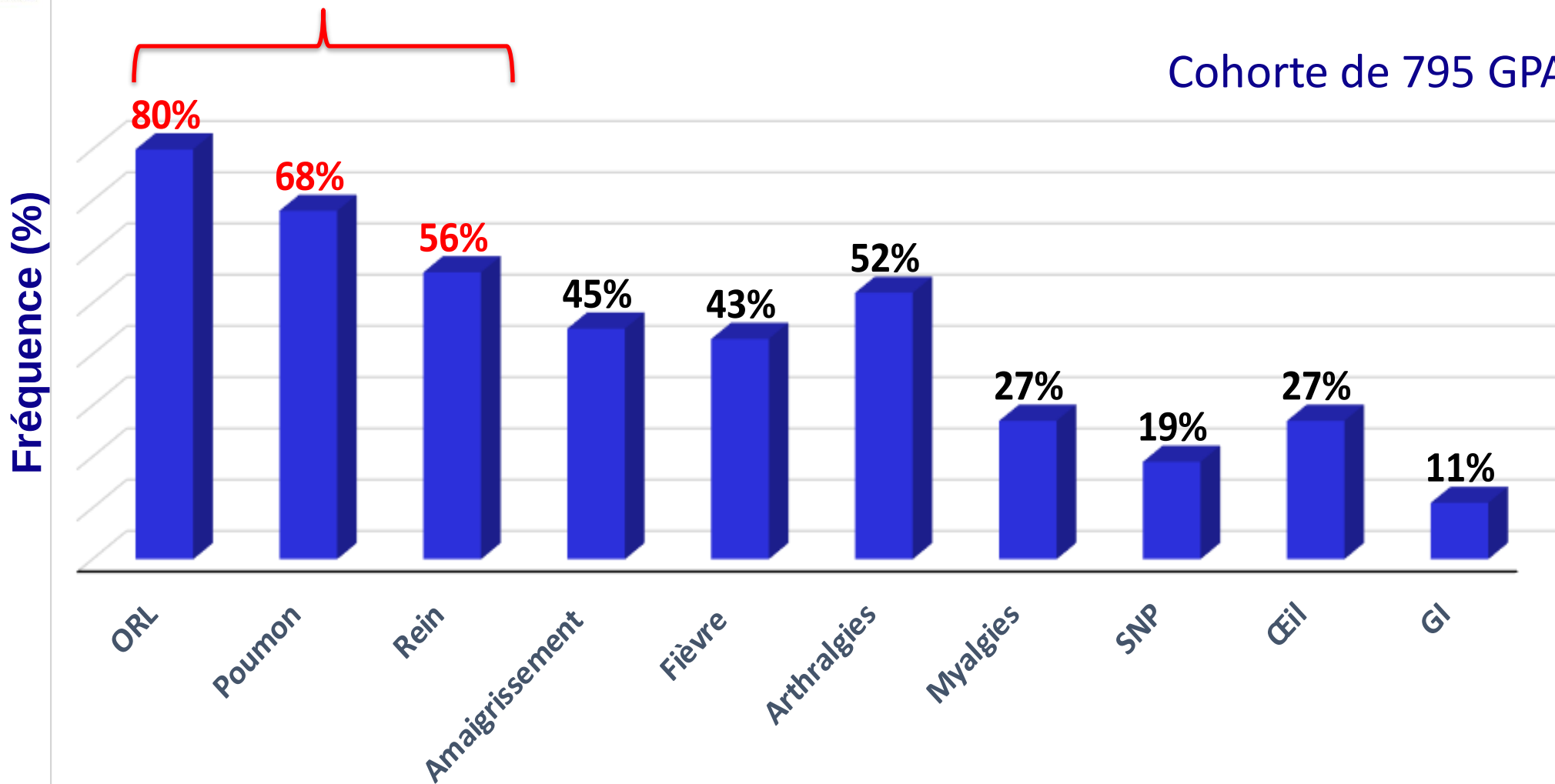
Granulomatose avec polyangéite

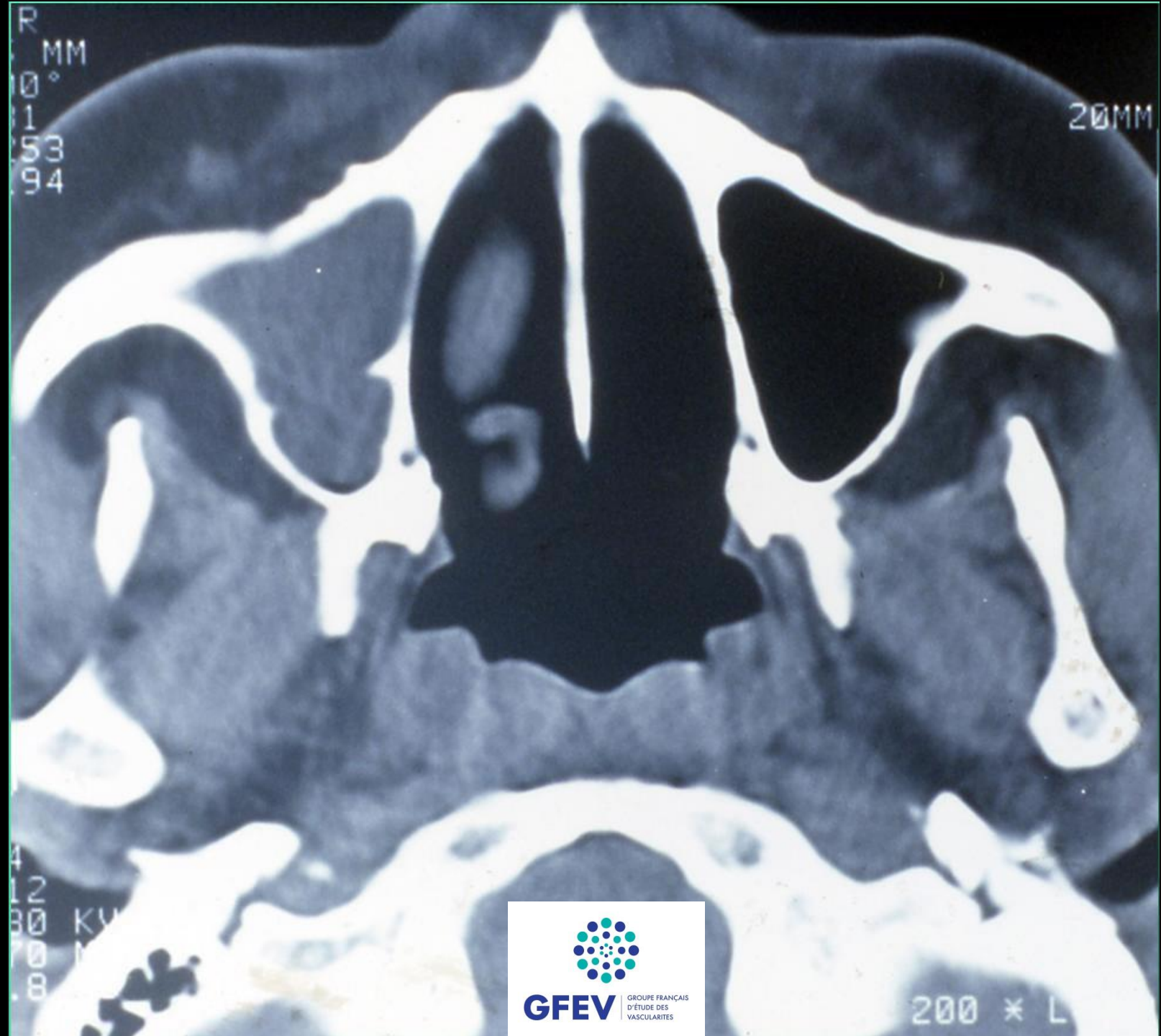
Cohorte de 795 GPA du GFEV

- **Spécificité des ANCA au diagnostic**
 - **75 % ANCA-PR3 +**
 - **16,5 % ANCA-MPO +**
 - **8,5 % sans ANCA en ELISA**
- } 91 % ANCA + en ELISA

Granulomatose avec polyangéite

Cohorte de 795 GPA







GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

611 62 ANS
733-09
. 0 mm

140kV, 240mAs
SC 350mm
SW 1.2mm
ST 1.1s
Z 1.49

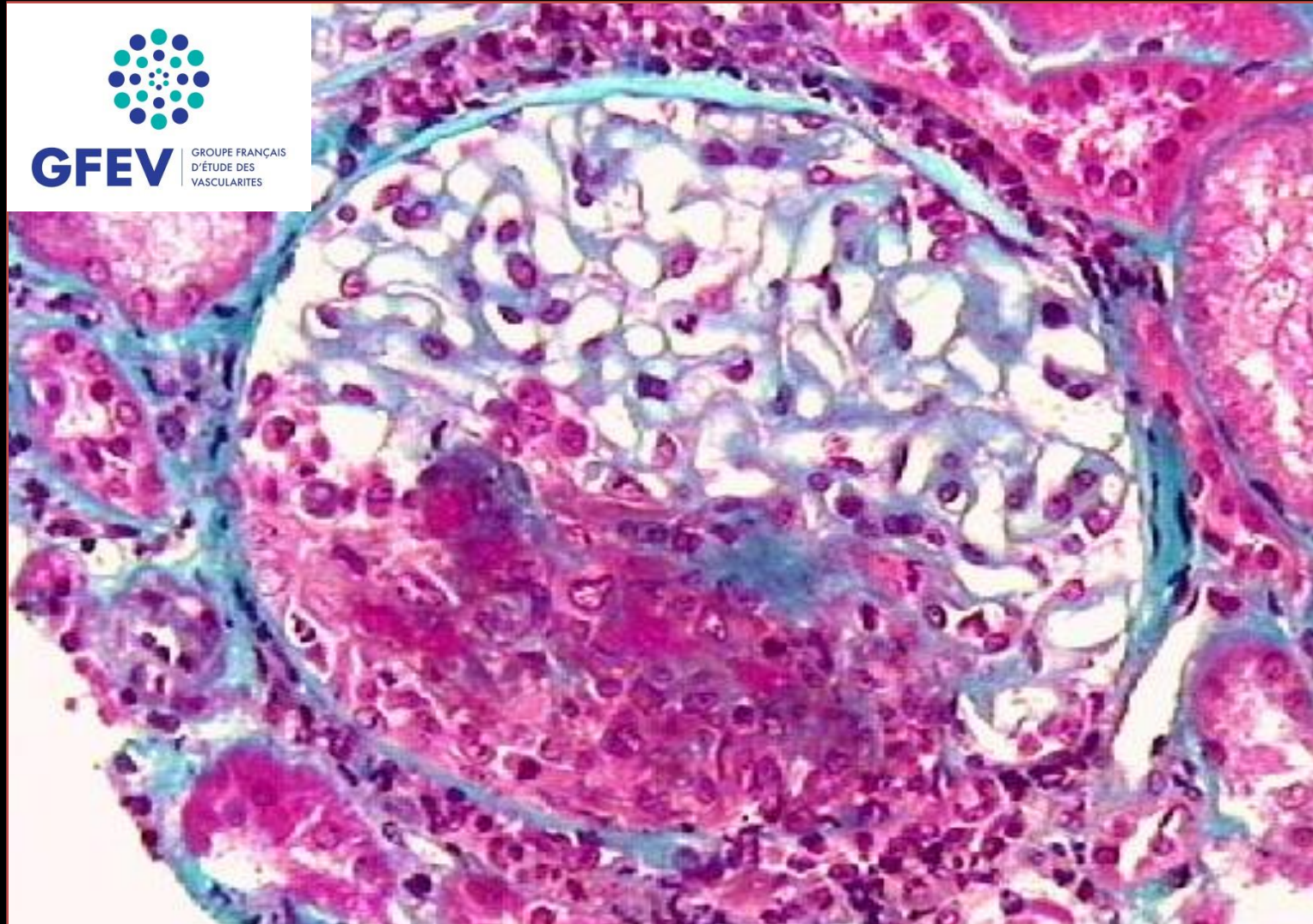


5
cm


GFEV GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULAITES

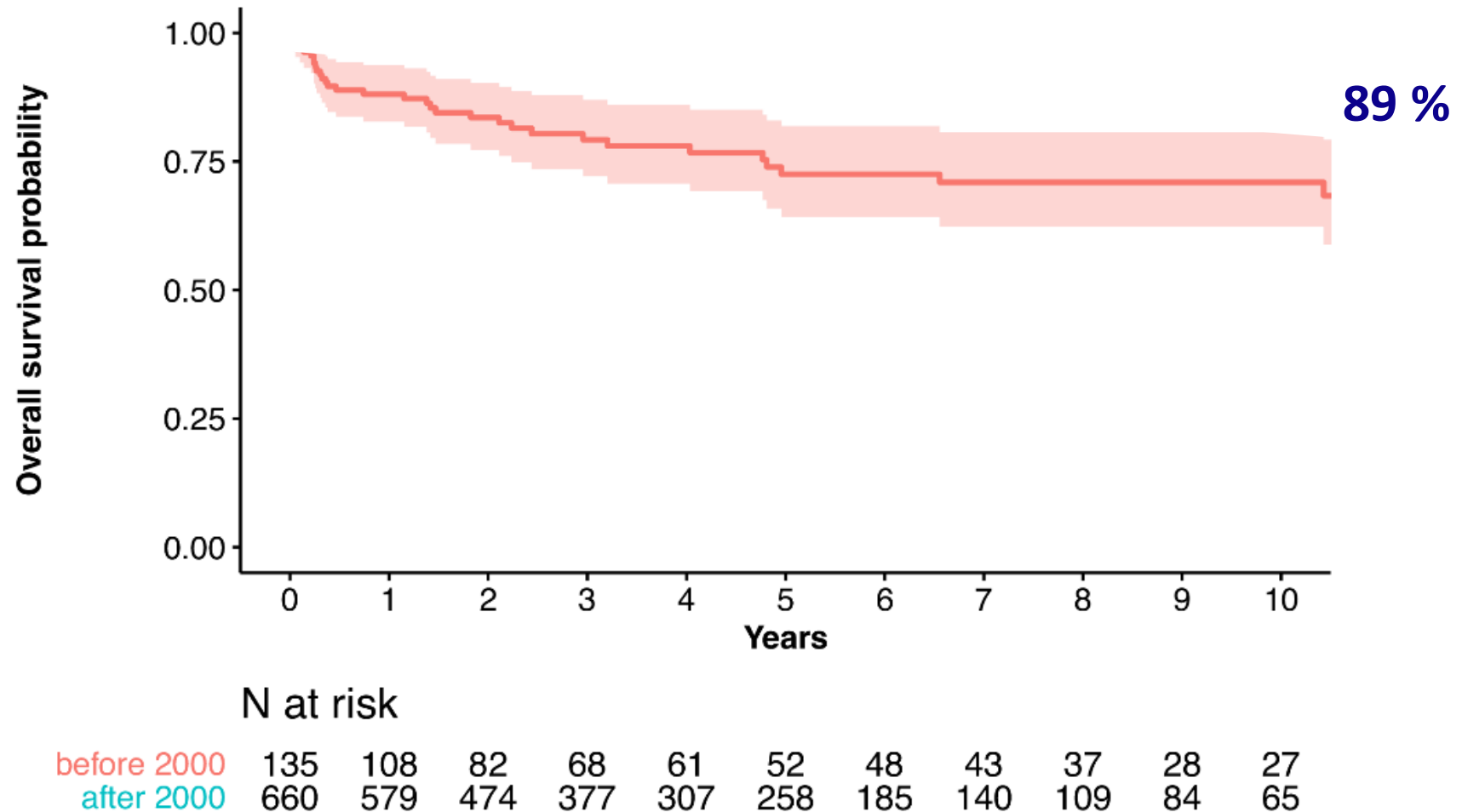
C1 -510
W1 250

Prolifération extracapillaire (GNEC)



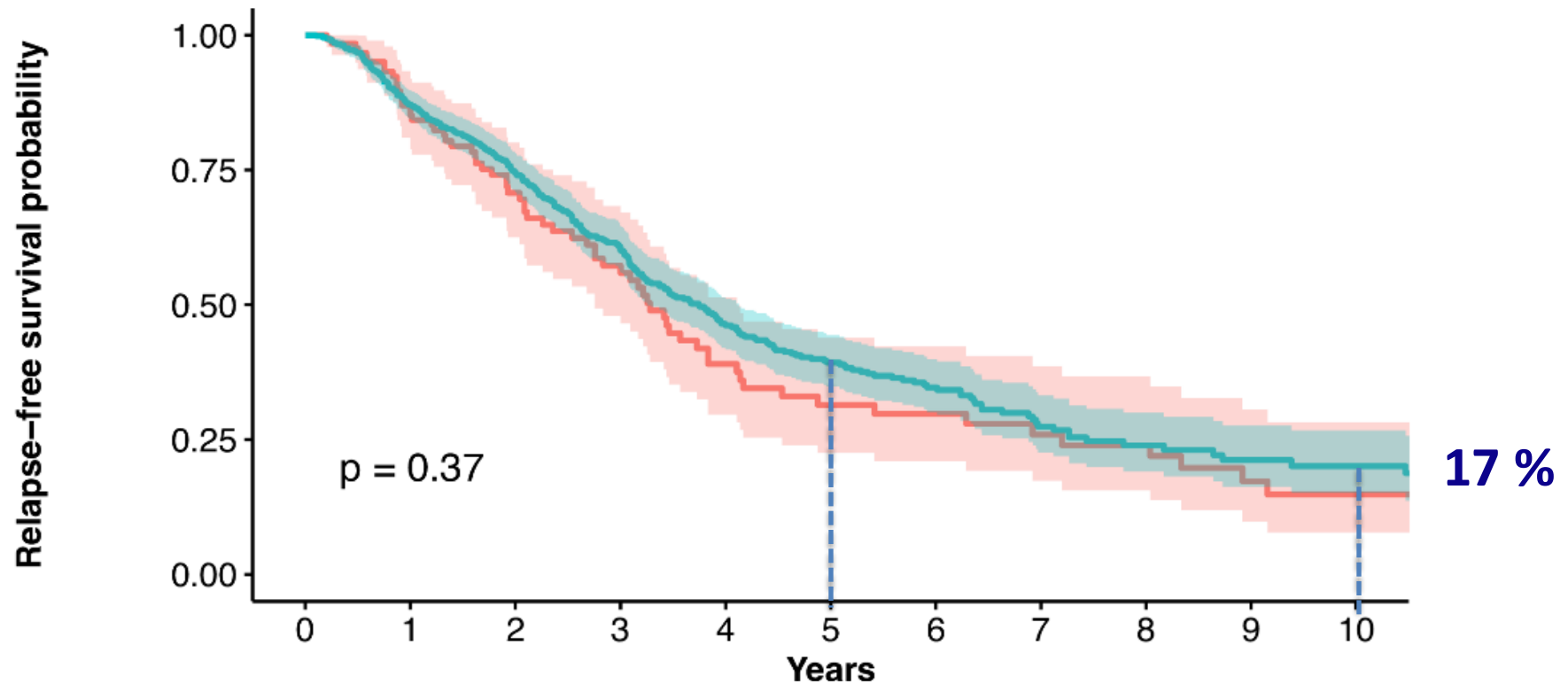
GPA : Taux de survie globale

Comparaison diagnostic avant 2000 et après 2000



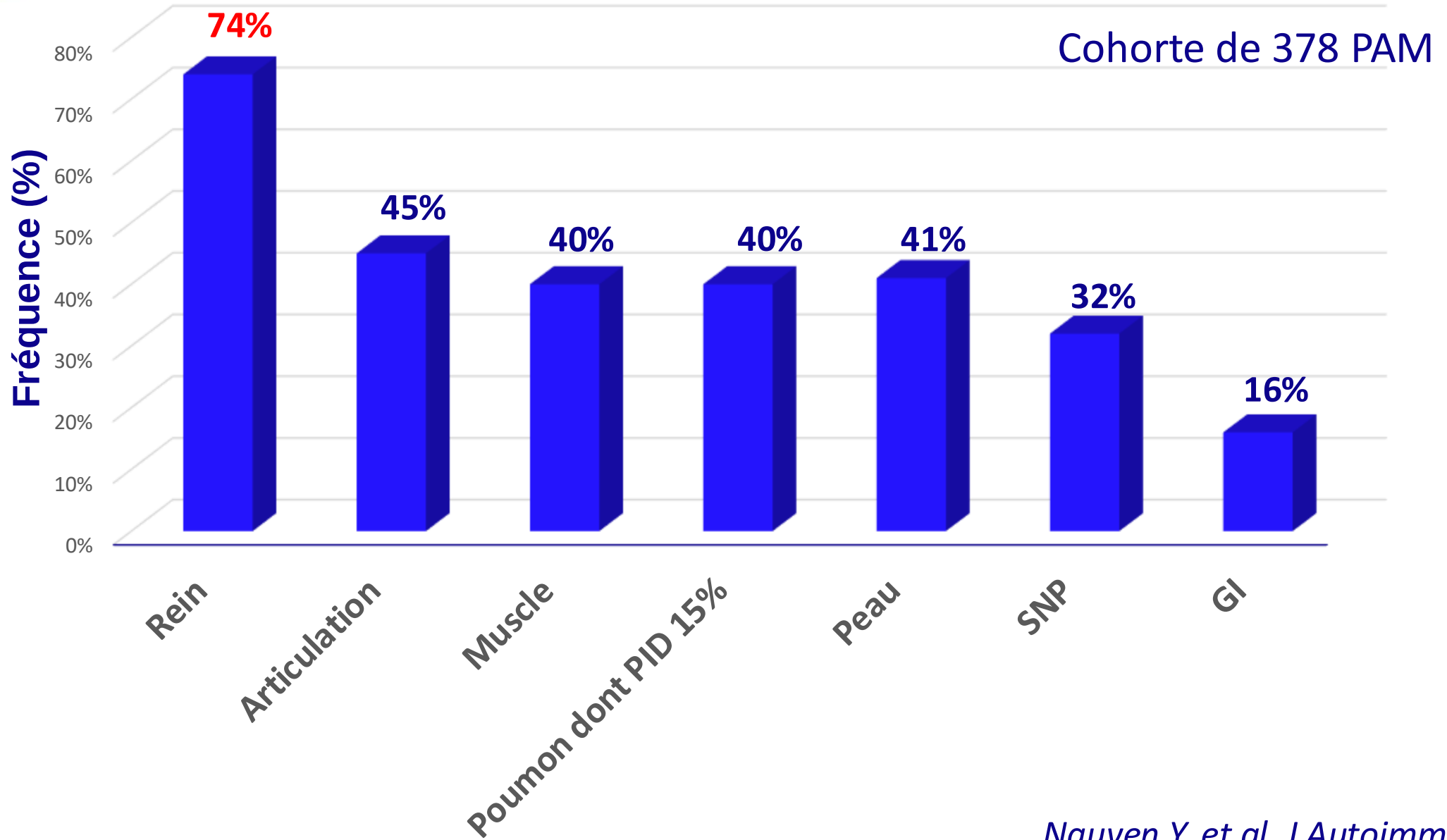


GPA : Taux de survie sans rechute après trt entretien conventionnel



- Facteur de risque indépendant de rechute : ANCA-PR3+

Polyangéite microscopique





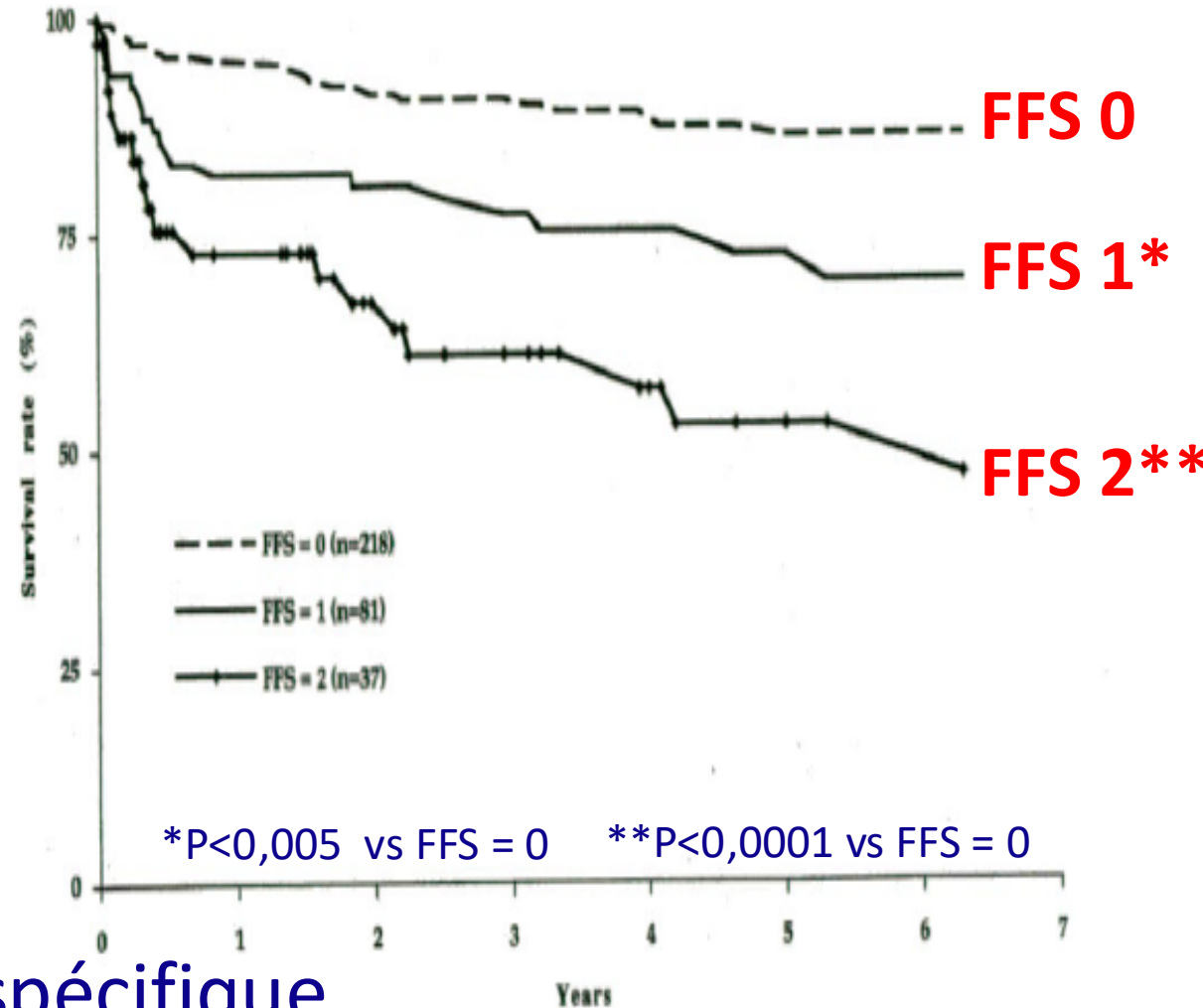
Mortalité : Five Factor Score 1996 (FFS) PAM-GEPA-PAN

Suivi des premiers essais thérapeutiques

Compter 1 point par item présent

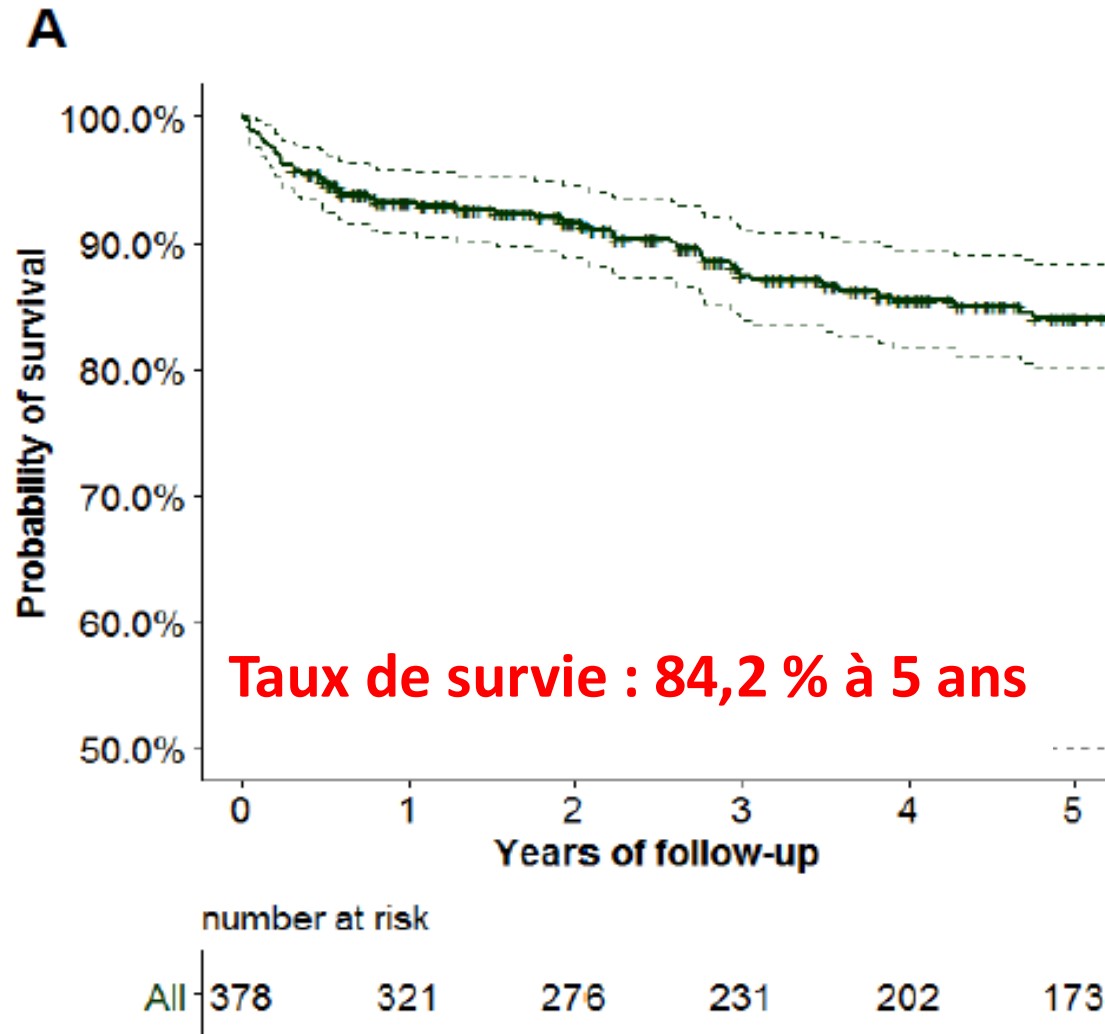
Aggravation du pronostic vital

- Protéinurie > 1 g/24h
- Créatininémie > 140 $\mu\text{mol/l}$
- Atteinte digestive spécifique
- Cardiomyopathie spécifique
- Atteinte neurologique centrale spécifique



Suivi de cohorte

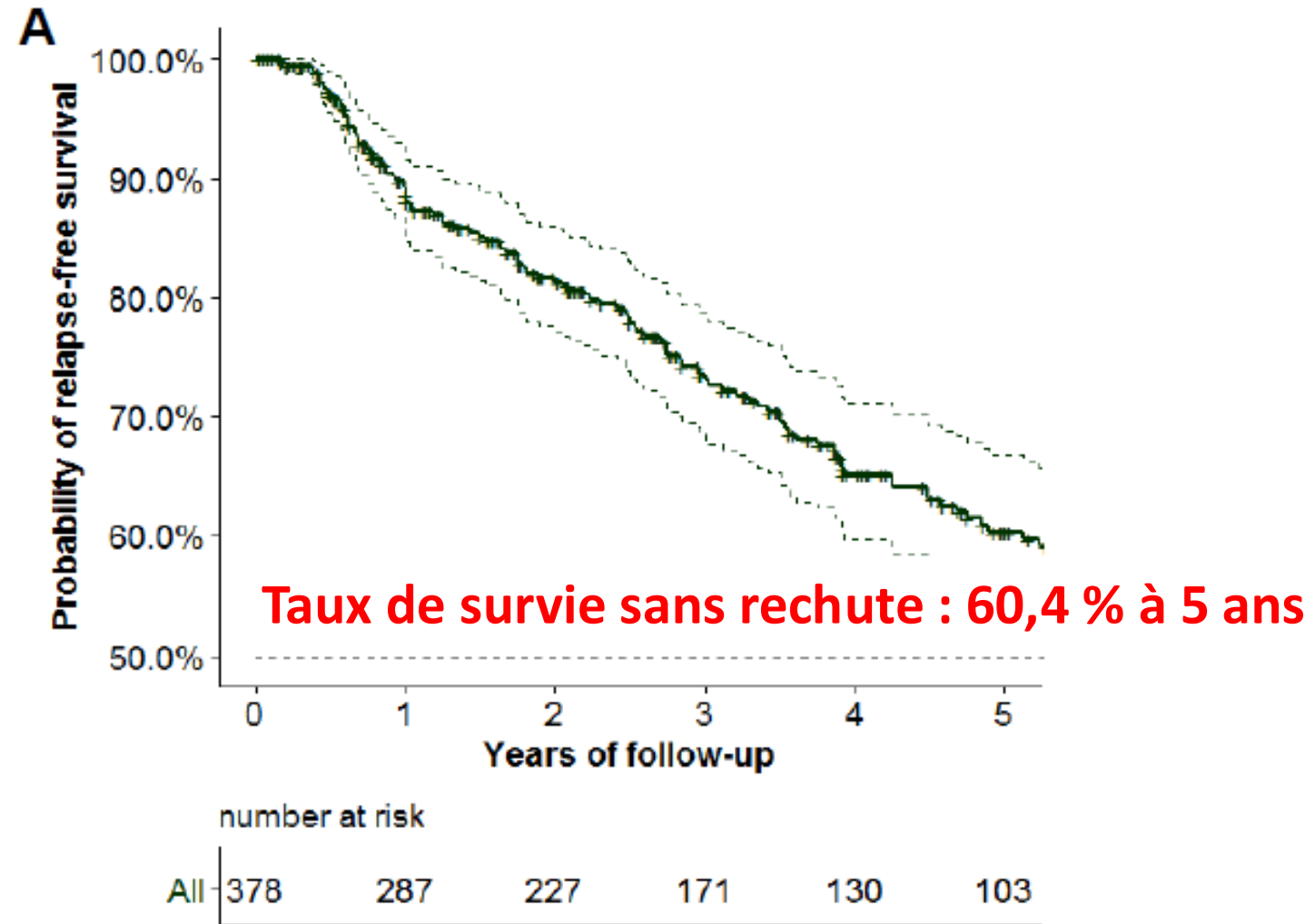
Probabilité de survie de 378 PAM





Suivi de cohorte

Probabilité de survie sans rechute de 378 PAM



Objectifs du traitement de la GPA/PAM

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
L'objectif du traitement est : d'obtenir une rémission complète précoce et soutenue, de limiter le risque de rechute et de séquelles liées à la maladie, tout en minimisant les effets secondaires liés au traitement.	100	9,9 ± 0,3

Traitement des vascularites associées aux ANCA

INDUCTION

Traitement d'induction pour obtenir une rémission complète

Puis, à l'obtention de la rémission (obtenue en 3-6 mois dans plus de 80 % des cas), relais par

ENTRETIEN

Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes

Traitement des vascularites associées aux ANCA

INDUCTION

Traitement d'induction pour obtenir une rémission complète

Puis, à l'obtention de la rémission (obtenue en 3-6 mois dans plus de 80 % des cas), relais par

ENTRETIEN

Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes



Traitement des vascularites associées aux ANCA

	GPA ou PAM FFS ≥ 1 ou GEPA FFS ≥ 1	PAM FFS=0 ou GEPA FFS=0
INDUCTION	Corticoïdes 1 mg/kg/j ± <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC IV x 6 (600-700 mg/m²) ou RTX (375 mg/m²) x 4 semaines	Corticoïdes 1 mg/kg/j
ENTRETIEN	Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)	Corticoïdes



Traitement des vascularites associées aux ANCA

	GPA ou PAM FFS ≥ 1 ou GEPA FFS ≥ 1	PAM FFS=0 ou GEPA FFS=0
INDUCTION	Corticoïdes 1 mg/kg/j ± <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC IV x 6 (600-700 mg/m²) ou RTX (375 mg/m²) x 4 semaines	Corticoïdes 1 mg/kg/j
ENTRETIEN	Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)	Corticoïdes

Schéma de glucocorticoïdes

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
Un schéma de décroissance rapide des GCs est recommandé, en association avec un traitement par RTX ou CYC, comme traitement d'induction de la GPA ou PAM sévère, en visant d'atteindre 10 mg/j à 3 mois et 5 mg/j du 5ème au 12ème mois.	98,2	9,3 ± 1,0
Des bolus de méthylprednisolone peuvent être initialement proposés en cas d'atteinte menaçant le pronostic vital ou d'organe.	100	9,6 ± 0,7

Place d'une corticothérapie initiale allégée dans le traitement des VAA sévères

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirt, X. Puéchal, S. Fujimoto,
C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin,
G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar,
T. Ito-Ihara, J.R. de Zoysa, W. Szczeklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette,
L. Guillevin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear,
E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne,
for the PEXIVAS Investigators*



Objectifs et Critères de jugement

Objectif Principal

- Démontrer la supériorité des EP en adjonction aux CS et aux IS
- Démontrer la non-infériorité d'une dose réduite de CS

Critère de Jugement Principal

- Critère composite :
mortalité ou insuffisance rénale terminale



Schémas de décroissance des corticoïdes

14 jours prednisone > 30 mg/j

Semaine	Groupe standard			Groupe dose réduite			
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	
	bolus	bolus	bolus	bolus	bolus	bolus	Dose totale : 1-3 g
1	50	60	75	50	60	75	Le bras allégé PEXIVAS apporte ~ 50% des schémas standards de GC
2	50	60	75	25	30	40	
3-4	40	50	60	20	25	30	
5-6	30	40	50	15	20	25	
7-8	25	30	40	12.5	15	20	
9-10	20	25	30	10	12.5	15	
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5	
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10	
15-16	10	10	15	5	5	7.5	
17-18	10	10	15	5	5	7.5	
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5	
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5	
23-52	5	5	5	5	5	5	
>52	Pratiques du centre			Pratiques du centre			

Objectif 10 mg/j à 3 mois et 5 mg/j avant 5 mois

Walsh M, et al. New Engl J Med 2020

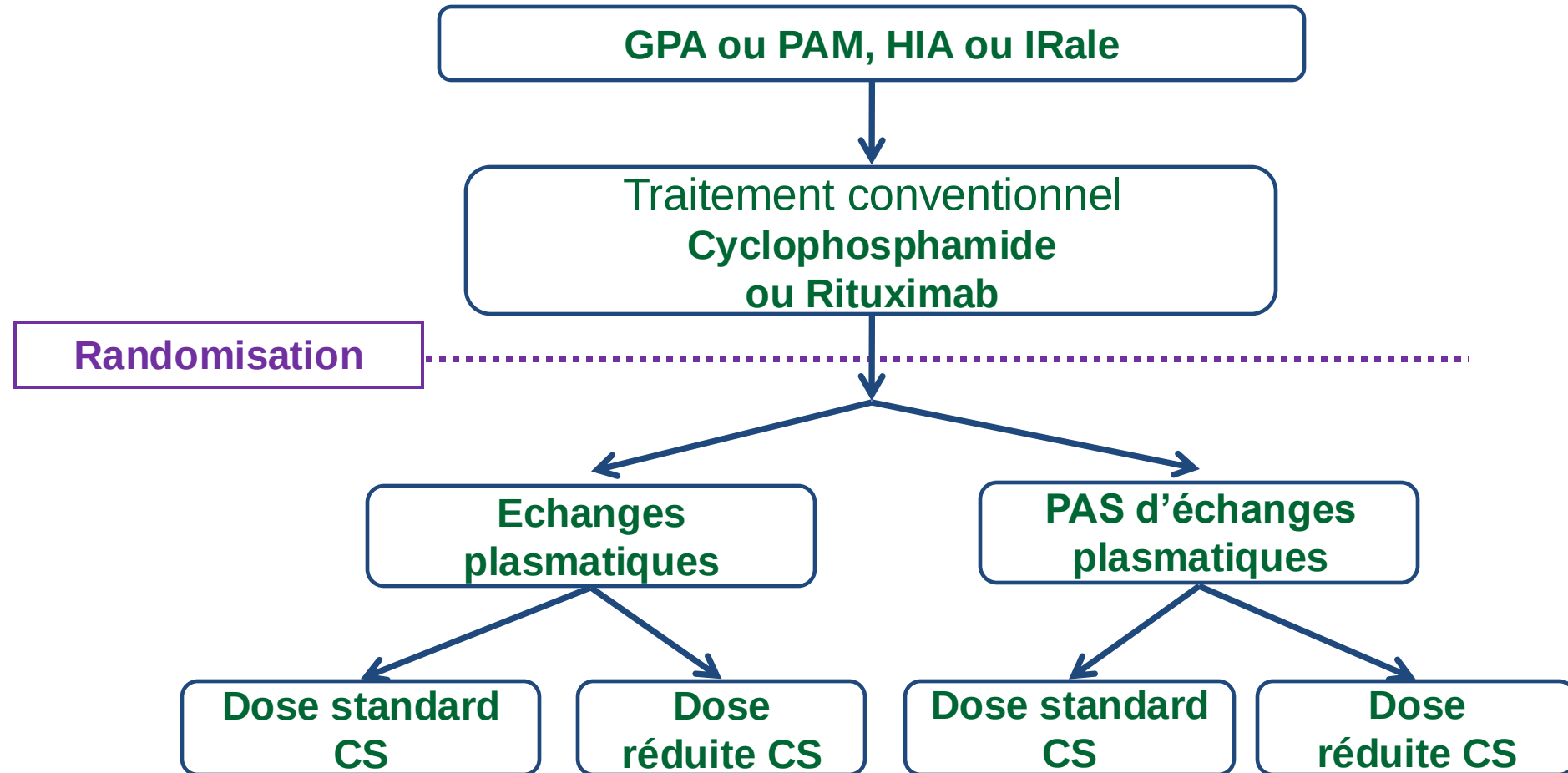


Critères d'inclusion

1. Diagnostic ou rechute
 - d'une **granulomatose avec polyangéite (Wegener)**
 - ou d'une **polyangéite microscopique**
2. Avec présence d'ANCA anti-PR3 ou anti-MPO en ELISA (au moins une fois au cours de l'évolution de la vascularite)
3. Et avec une vascularite sévère définie par au moins :
 - ❖ une atteinte rénale,
 - ❖ et/ou une hémorragie alvéolaire liée à la vascularite



Etude internationale randomisée, contrôlée, ouverte



Randomisation: Ratio 1:1 dans chaque groupe

704 patients

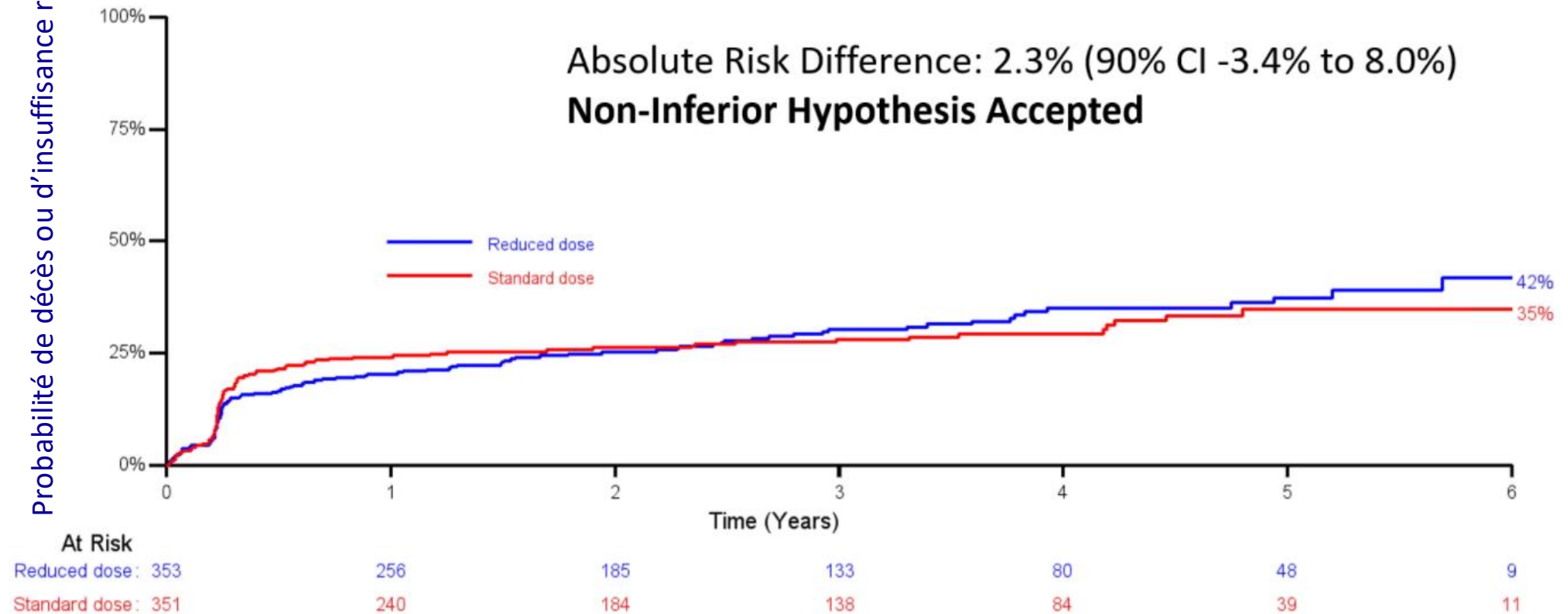
Walsh M, et al. New Engl J Med 2020

Un schéma allégé de corticothérapie initiale n'entraîne pas un moins bon contrôle des vascularites sévères

Results: GC – Primary Composite



Probabilité de décès ou d'insuffisance rénale terminale



Un schéma allégé de corticothérapie initiale réduit de 30 % la probabilité d'infection sévère à 1 an

Results: GC – Secondary Outcomes



Outcome	Reduced	Standard	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Death, n (%)	46 (13)	53 (15)	0.78 (0.53 – 1.17)	0.23
ESRD, n (%)	70 (20)	68 (19)	0.96 (0.68 – 1.34)	0.65
Sustained Remission, n (%)	204 (58)	193 (55)	1.04 (0.92 – 1.19)	0.48
SAEs, n (%)	231 (65)	218 (62)	1.05 (0.94 – 1.17)	0.20
			Incidence Rate Ratio (95% CI)	
Serious Infections, n (%)	96 (27)	116 (33)	0.70 (0.52 – 0.94)	0.02

Conclusions de l'étude



Chez les patients avec une VAA sévère (HIA ou IRale)

- les échanges plasmatiques n'ont pas réduit le critère composite décès ou IR terminale
- Un schéma allégé de corticothérapie initiale :
 - n'entraîne pas un moins bon contrôle des vascularites sévères
 - réduit de 30 % le taux d'infections sévères à 1 an

Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA

mg/j

70

60

50

40

30

20

10

0

Après MP
1-3 jours

20 mg/j
à 3 mois

20 mg/j
à 1,5 mois

Dose cumulative de prednisone pour 65 kg

PNDS 2019	PEXIVAS	Le bras allégé PEXIVAS apporte ~ 50% des schémas standards de GC
4270	bras court 2240	

10 mg/j
à 6 mois

10 mg/j
à 3 mois

5 mg/j
à un an

5 mg/j
avant 5 mois

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

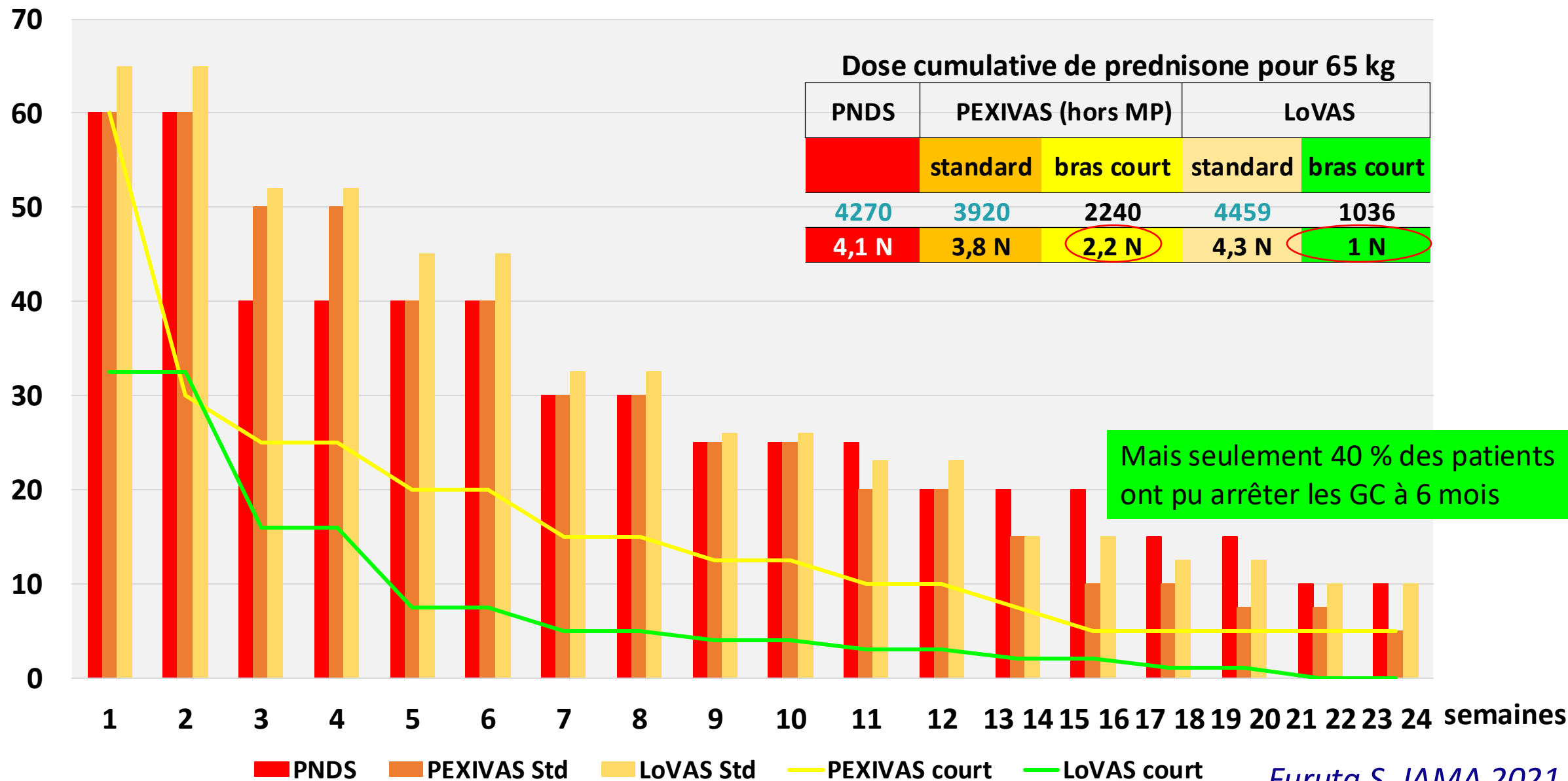
semaines

PNDS

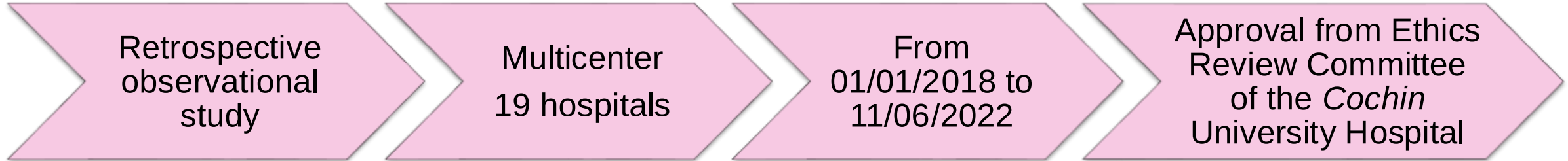
PEXIVAS court

Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA

mg/j



Limites à l'allègement des GCs



Inclusion criteria

- > 15 years
- GPA or MPA
- severe flare-up treated with RTX or CYC induction, and reduced-dose or standard GC regimen
- follow-up > 6 months

Exclusion criteria

- both RTX and CYC-based induction regimen
- GC regimen < PEXIVAS reduced-dose regimen OR between PEXIVAS reduced-dose regimen and standard regimen
- inclusion in a clinical trial
- treatment with avacopan
- missing data on GC regimen



Primary outcome

Primary composite outcome

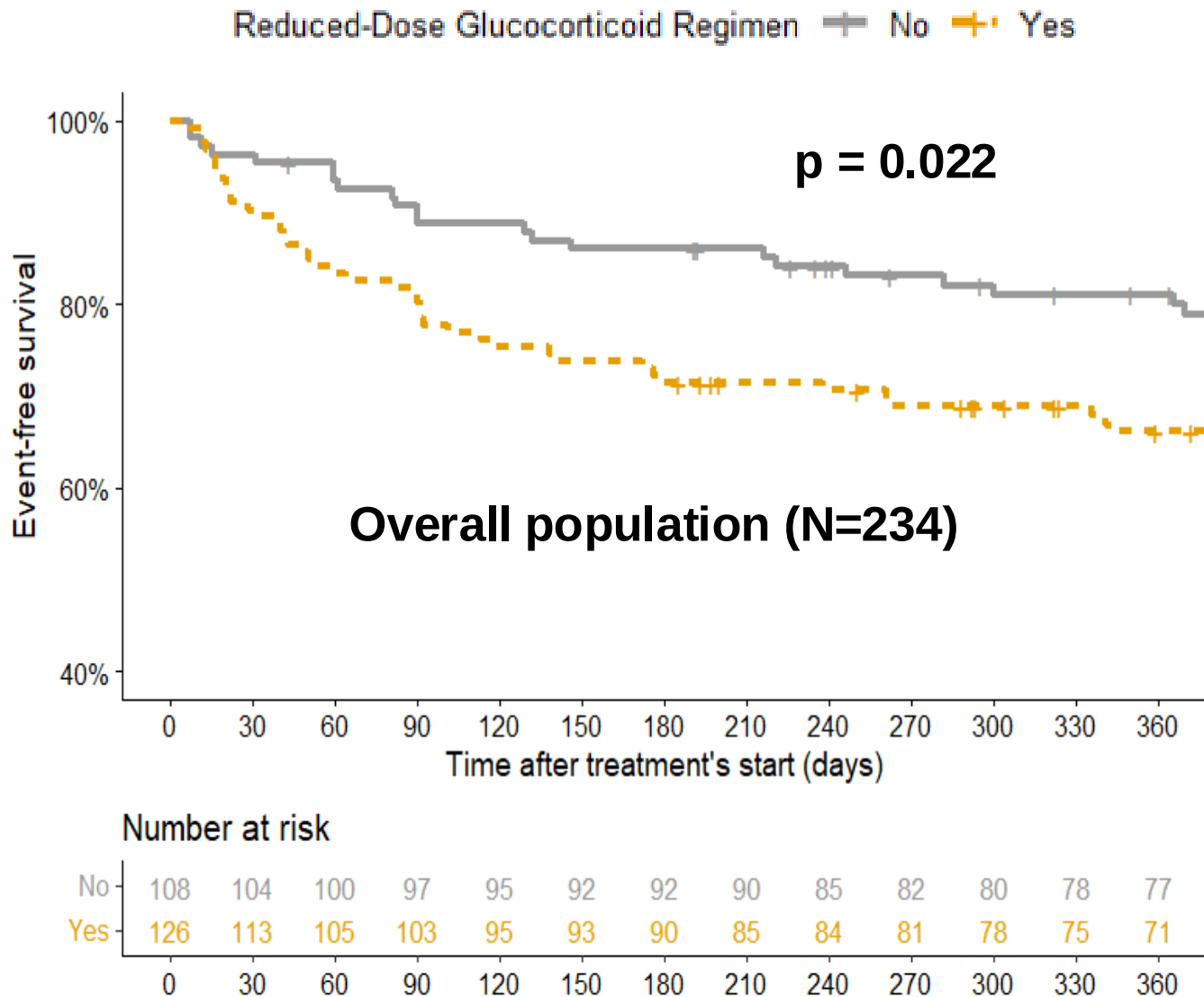
Minor relapse

Major relapse

Progression despite treatment
and before achieving remission
requiring treatment modification

ESKD

Death



Subgroup analysis: reduced GC regimen

REDUCED GC REGIMEN SUBGROUP

Factors associated with the occurrence of the primary outcome

	Univariate HR (CI 95%)	Multivariate HR (CI 95%)
Female sex	0.82 (0.47-1.43)	-
Age	1.00 (0.99-1.02)	-
AAV subtype (MPA)	0.82 (0.47-1.43)	-
Serum creatinine level > 300 µmol/L	2.24 (1.28-3.94)	2.14 (1.14-4.03)
Rituximab induction therapy	0.64 (0.36-1.14)	0.90 (0.47-1.72)

Conclusion

- The **PEXIVAS reduced-dose GC regimen** was significantly associated with an **increased risk of death, ESKD, progression before remission or relapse** compared to patients receiving the **standard-dose GC regimen**.
- The PEXIVAS reduced-dose GC regimen was not associated with an increased risk of death or ESKD; nor with the occurrence of severe infections at 1 year.

Increased vigilance when using the reduced GC regimen in 2 subgroups of patients because of risk of failure:

- patients receiving **rituximab induction therapy**
- and patients with **severe initial kidney disease** (serum creatinine > 300 µmol/L)



Traitement des vascularites associées aux ANCA

GPA ou PAM FFS ≥ 1 ou GEPA FFS ≥ 1	
INDUCTION	Corticoïdes 1 mg/kg/j ± <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC IV x 6 (600-700 mg/m²) ou RTX (375 mg/m²) x 4 semaines
ENTRETIEN	Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)



Recommandations pour cyclophosphamide IV

- **0,6 g/m² (ou 15 mg/kg) J0, J14, J28 puis 0,7 g/m² toutes les 3 semaines jusqu'à rémission**
- si insuffisance rénale (DFG < 30 ml/mn) : 0,5 g/m²
- si > 65 ans : 0,5 g dose totale
- **6 bolus au total**
- En cas de rémission incomplète, 3 bolus supplémentaires peuvent être réalisées
- Prévention pneumocystose
- Préservation de la fertilité



Traitement des vascularites associées aux ANCA

GPA ou PAM FFS ≥ 1 ou GEPA FFS ≥ 1	
INDUCTION	Corticoïdes 1 mg/kg/j $\pm$ <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC IV x 6 (600-700 mg/m ²) ou RTX (375 mg/m ²) x 4 semaines
ENTRETIEN	Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)

Traitement d'induction des GPA et PAM sévères : Le Rituximab (RTX) est non inférieur au cyclophosphamide (CYC)



Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

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

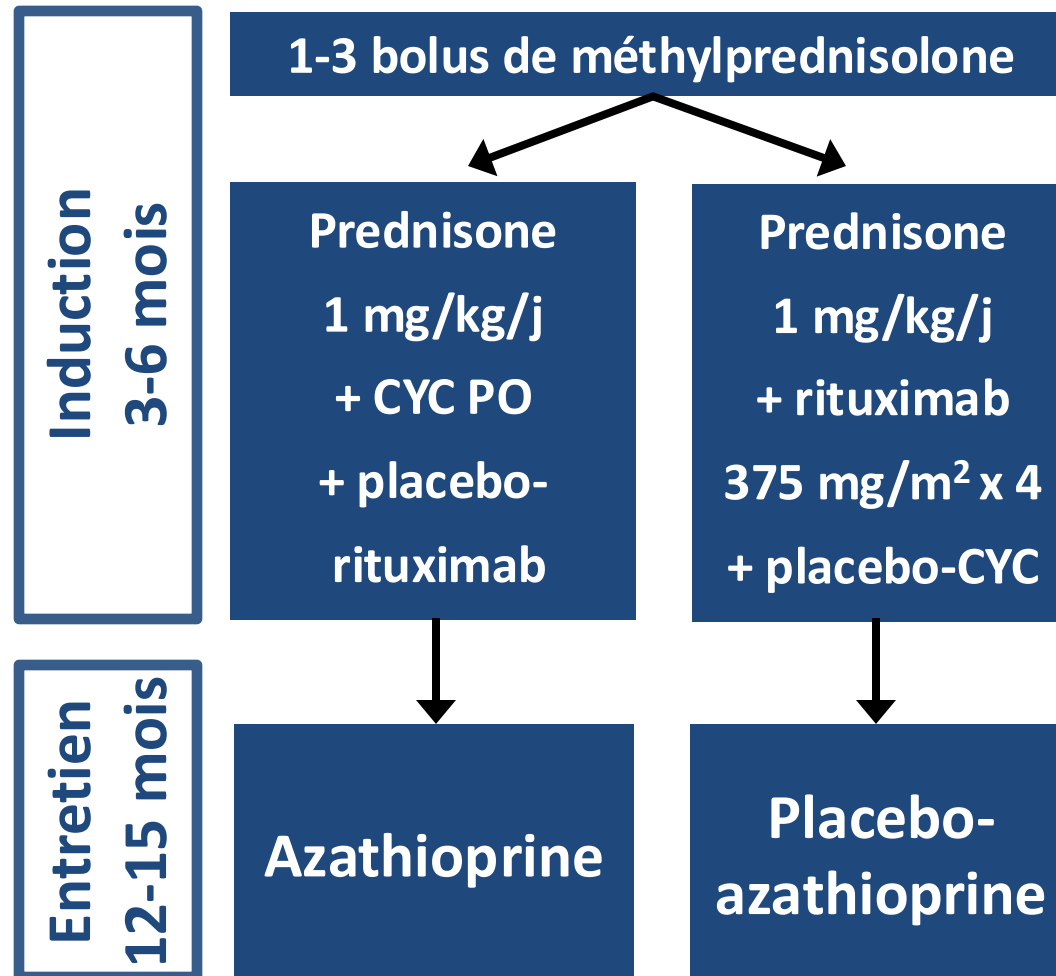


Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

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

Traitement d'induction des GPA et PAM sévères : Le Rituximab est non inférieur au cyclophosphamide

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis



Critère principal d'efficacité :

BVAS = 0 à 6 mois et prednisone = 0

RTX : 63/99 (64 %)

CYC : 52/98 (53 %)

P<0.001 pour non infériorité

P=0.09 pour supériorité

Sous groupe des patients en rechute

RTX 67 % vs. CYC 42 %

P=0.01 pour supériorité

Stone JH, et al. N Engl J Med 2010



Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Taux de rechute élevé et comparable entre les groupes

Critères d'efficacité	Rituximab (n=99)	CYC-AZA (n=98)	P Value
	<i>nombre (pourcentage)</i>		
Rémission complète et prednisone = 0 à 18 mois	39 (39)	32 (33)	0,32
Rémission complète et prednisone < 10 mg/j à 18 mois	54 (55)	52 (53)	0,84

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
Il est recommandé de recourir au RTX plutôt qu'au CYC : · chez les patients atteints de VAA en rechute, · chez les femmes en période d'activité génitale, les enfants, les adolescents ou les personnes âgées, · en cas de positivité des ANCA-PR3 ou de GPA, ou en cas de nécessité d'obtenir une épargne cortisonique.	86,3	8,8 ± 1,5

Choix entre RTX et CYC au cours de la GPA/PAM

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
Il est recommandé de recourir au CYC plutôt qu'au RTX en cas de manifestations mettant en jeu le pronostic vital à court terme : · hémorragie alvéolaire sous ventilation mécanique, · atteinte rénale sévère au diagnostic avec créatininémie > 354 µmol/L. Une combinaison de CYC et RTX peut aussi être envisagée chez ces patients pour limiter les doses de CYC.	96,2	8,8 ± 1,4

Place des échanges plasmatiques dans le traitement des VAA sévères

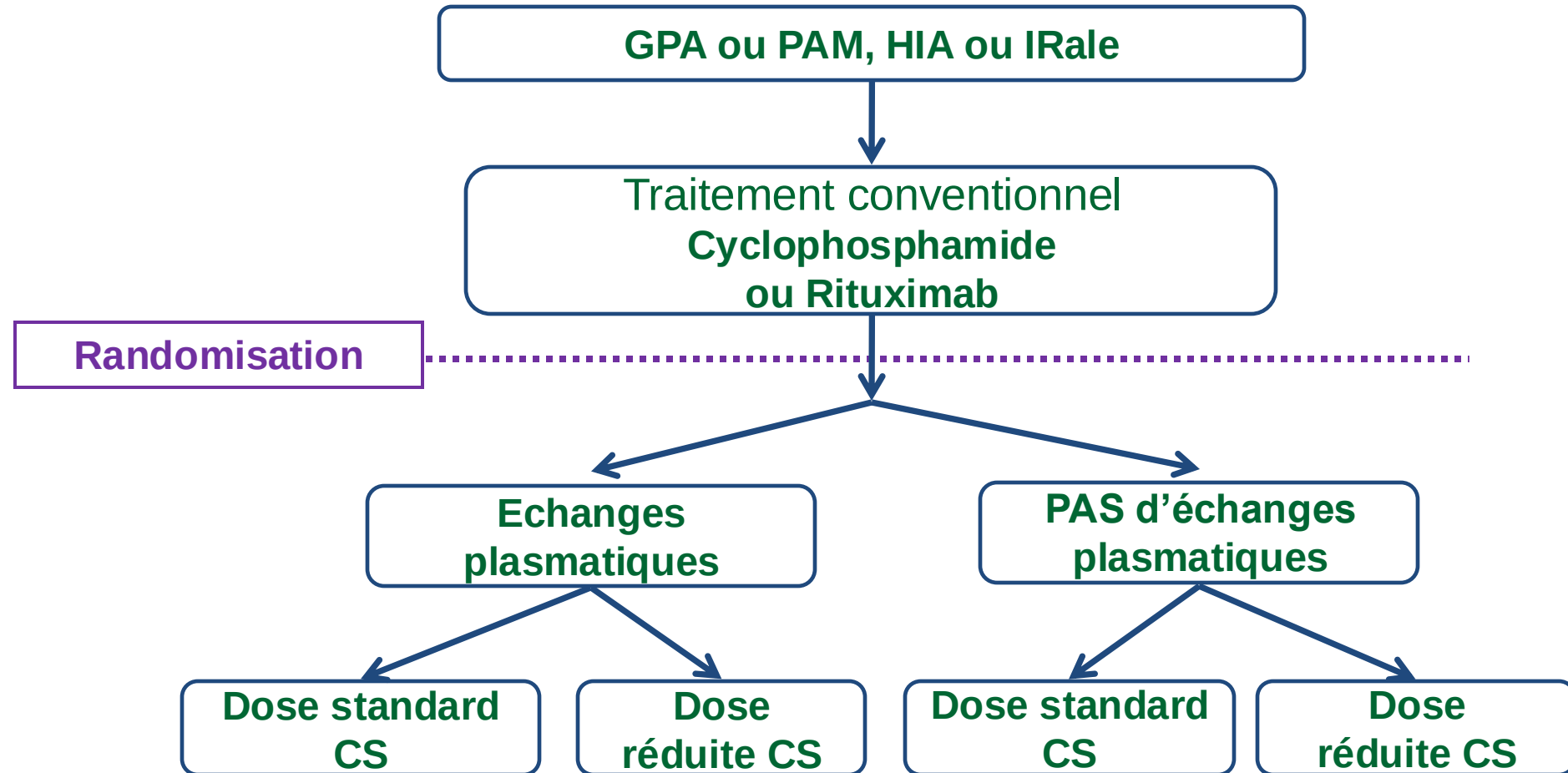
The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirt, X. Puéchal, S. Fujimoto,
C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin,
G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar,
T. Ito-Ihara, J.R. de Zoysa, W. Szczeklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette,
L. Guillevin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear,
E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne,
for the PEXIVAS Investigators*



Etude internationale randomisée, contrôlée, ouverte



Randomisation: Ratio 1:1 dans chaque groupe

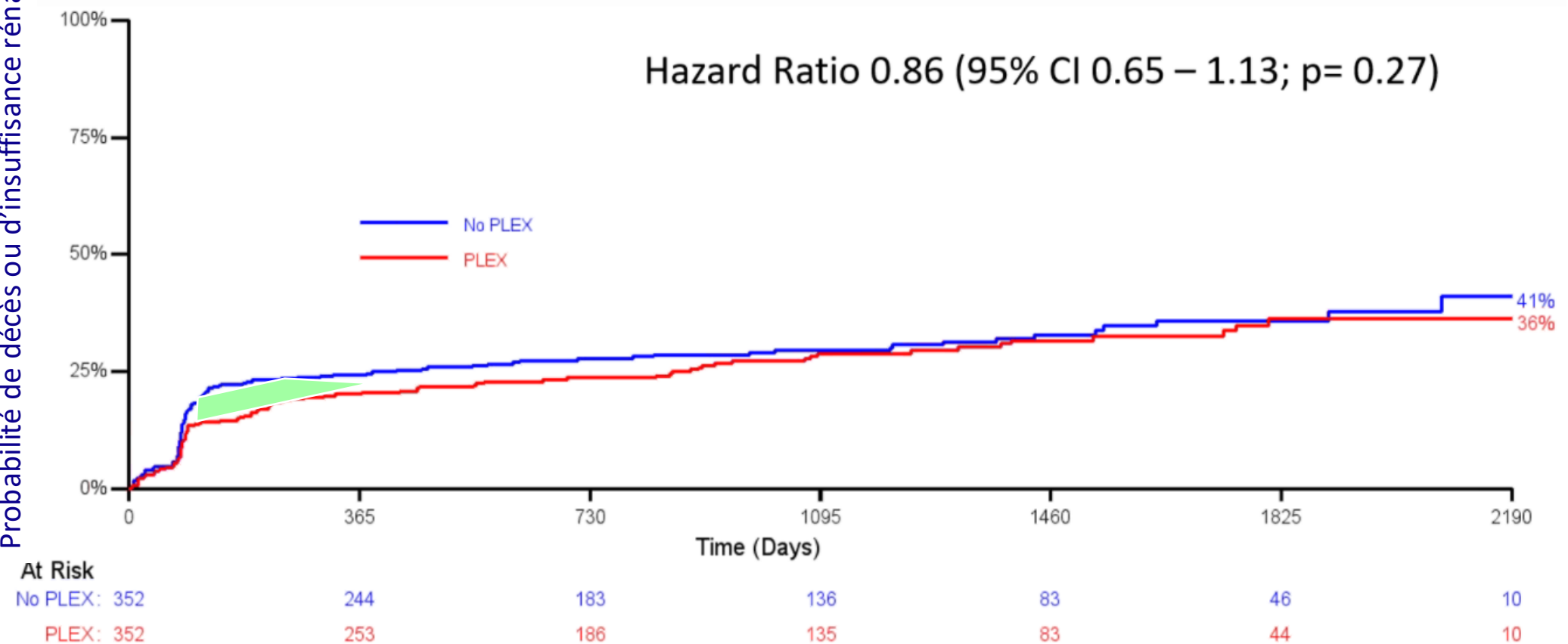
704 patients

Walsh M, et al. New Engl J Med 2020

Au cours de vascularites sévères associées aux ANCA, les EP n'ont pas diminué la probabilité de décès ou d'insuffisance rénale terminale



Probabilité de décès ou d'insuffisance rénale terminale



Conclusions de l'étude

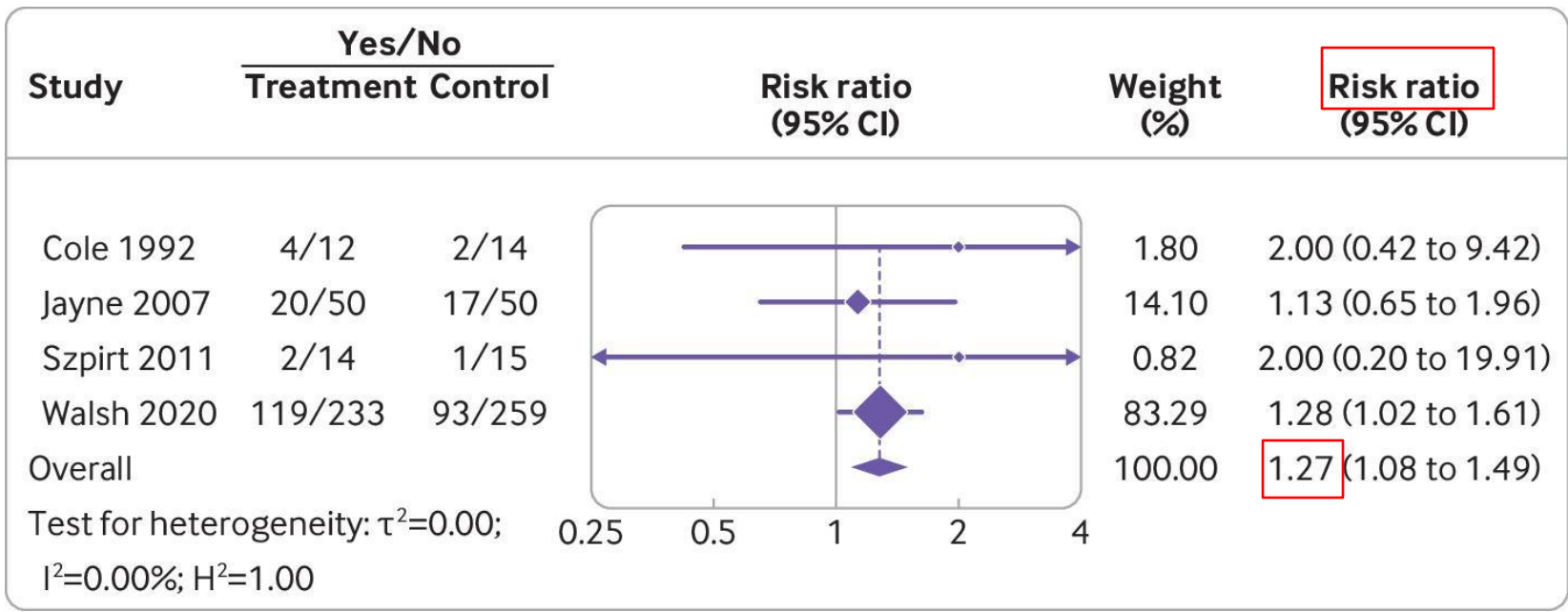


Chez les patients avec une VAA sévère (HIA ou IRale)

- les échanges plasmatiques n'ont pas réduit le critère composite décès ou IR terminale
- Un schéma allégé de corticothérapie initiale :
 - n'entraîne pas un moins bon contrôle des vascularites sévères
 - réduit de 30 % le taux d'infections sévères à 1 an

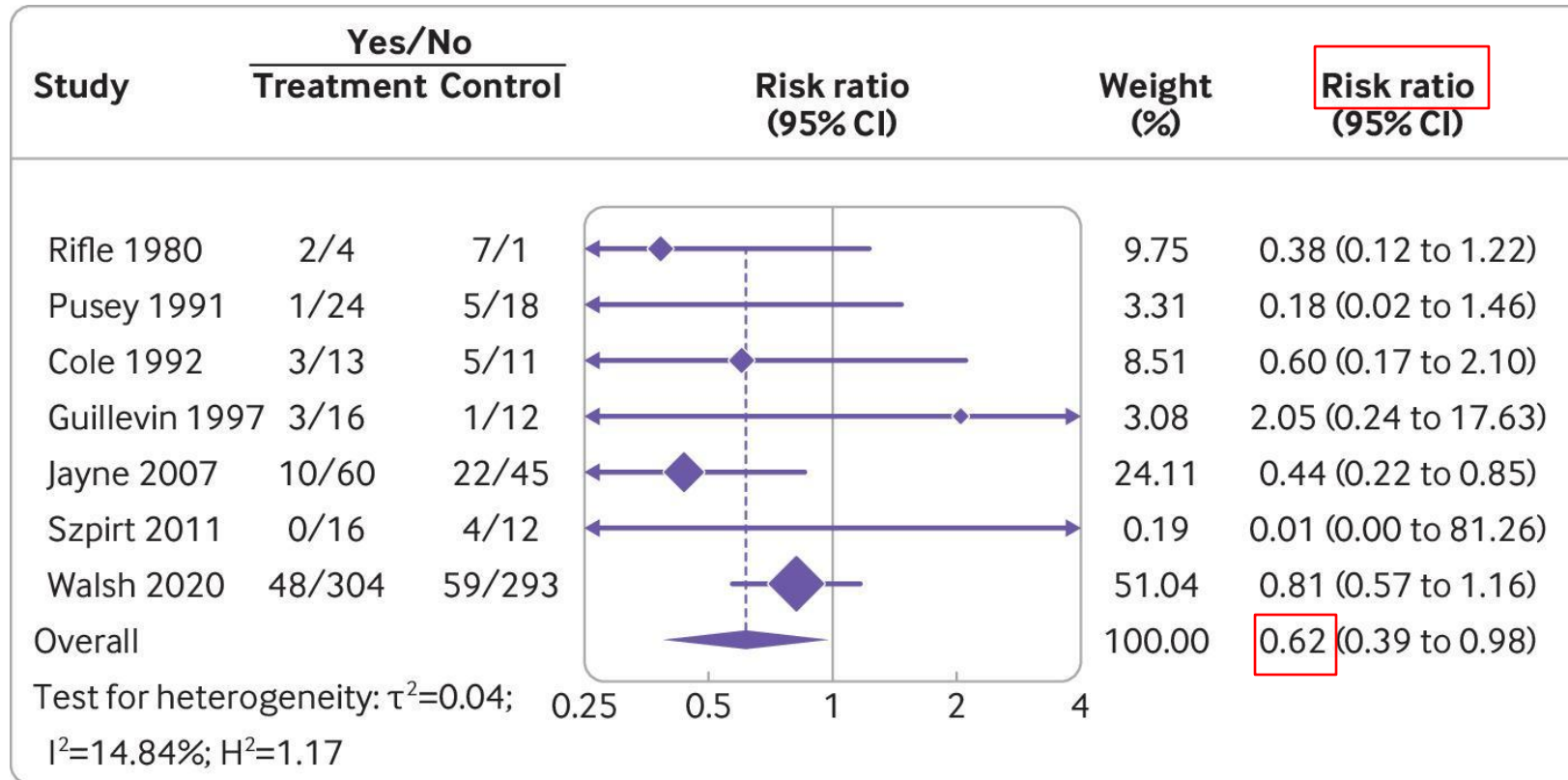
PLEX increased the risk of serious infections at 12 months (RR 1.27)

Effect of plasma exchange on serious infection within 12 months' follow-up in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis



PLEX probably reduced the risk of ESKD at 12 months (RR 0.62)

Effect of plasma exchange on end stage kidney disease within 12 months' follow-up in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis



In patients with moderate-high or high risk of developing ESKD = **baseline creatinine > 300 $\mu\text{mol/l}$**

$\Leftrightarrow$ risk of developing ESKD at one year > 7.5%

$\Rightarrow$ **weak recommendation in favour of plasma exchange**

Walsh M, et al. BMJ 2022

Zeng L, et al. BMJ 2022

Place des échanges plasmatiques

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
Les PLEX ne sont pas recommandés de façon systématique dans le traitement d'induction des VAA même sévères .	98,2	9,5 ± 0,9
Les PLEX sont indiqués chez les patients présentant des anticorps anti-MBG (avec ou sans ANCA), et se discutent au cas par cas chez les patients avec VAA et atteinte rénale sévère (créatinine >300 µmol/L ou se dégradant rapidement malgré le début du traitement).	100	9,4 ± 0,8
Les PLEX ne sont pas indiqués en cas d'HIA non grave, mais ils peuvent être discutés en cas d'HIA grave .	98,1	9,2 ± 0,9

Traitement des vascularites associées aux ANCA

INDUCTION

Traitement d'induction pour obtenir une rémission complète

Puis, à l'obtention de la rémission (obtenue en 3-6 mois dans plus de 80 % des cas), relais par

ENTRETIEN

Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes

Traitement des vascularites associées aux ANCA

INDUCTION

Traitement d'induction pour obtenir une rémission complète

Puis, à l'obtention de la rémission (obtenue en 3-6 mois dans plus de 80 % des cas), relais par

ENTRETIEN

Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes



Durée de la corticothérapie : 12-18 mois

	GPA ou PAM FFS ≥ 1 ou GEPA FFS ≥ 1	PAM FFS=0 ou GEPA FFS=0
INDUCTION	Corticoïdes 1 mg/kg/j ± <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC IV x 6 (600-700 mg/m ²) ou RTX (375 mg/m ²) x 4 semaines	Corticoïdes 1 mg/kg/j
ENTRETIEN	Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)	Corticoïdes



Durée de la corticothérapie : 12-18 mois

	GPA ou PAM FFS ≥ 1 ou GEPA FFS ≥ 1	PAM FFS=0 ou GEPA FFS=0
INDUCTION	Corticoïdes 1 mg/kg/j $\pm$ <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC IV x 6 (600-700 mg/m²) ou RTX (375 mg/m²) x 4 semaines	Corticoïdes 1 mg/kg/j
ENTRETIEN	Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)	Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)

Méta-analyse du taux de rechute selon la durée des GC

- Le taux de rechute est plus important dans les études des VAA qui prévoient un arrêt de la corticothérapie, à n'importe quel moment, versus celles qui autorisent les GC à faibles doses au long cours.
- Les analyses multivariées confirment que les GC à faibles doses sur le long terme sont associés avec un moindre taux de rechute ($P = 0.001$).

TAPIR

Objective :

- Evaluate the efficacy and safety of low-dose GCs for maintenance of remission of GPA

Inclusion criteria :

- within one year of treatment to induce remission for active disease
- Rémission (BVAS/GW 0)
- GCs 5-20 mg/day then decreased to 5 mg/day at randomisation



Randomisation :

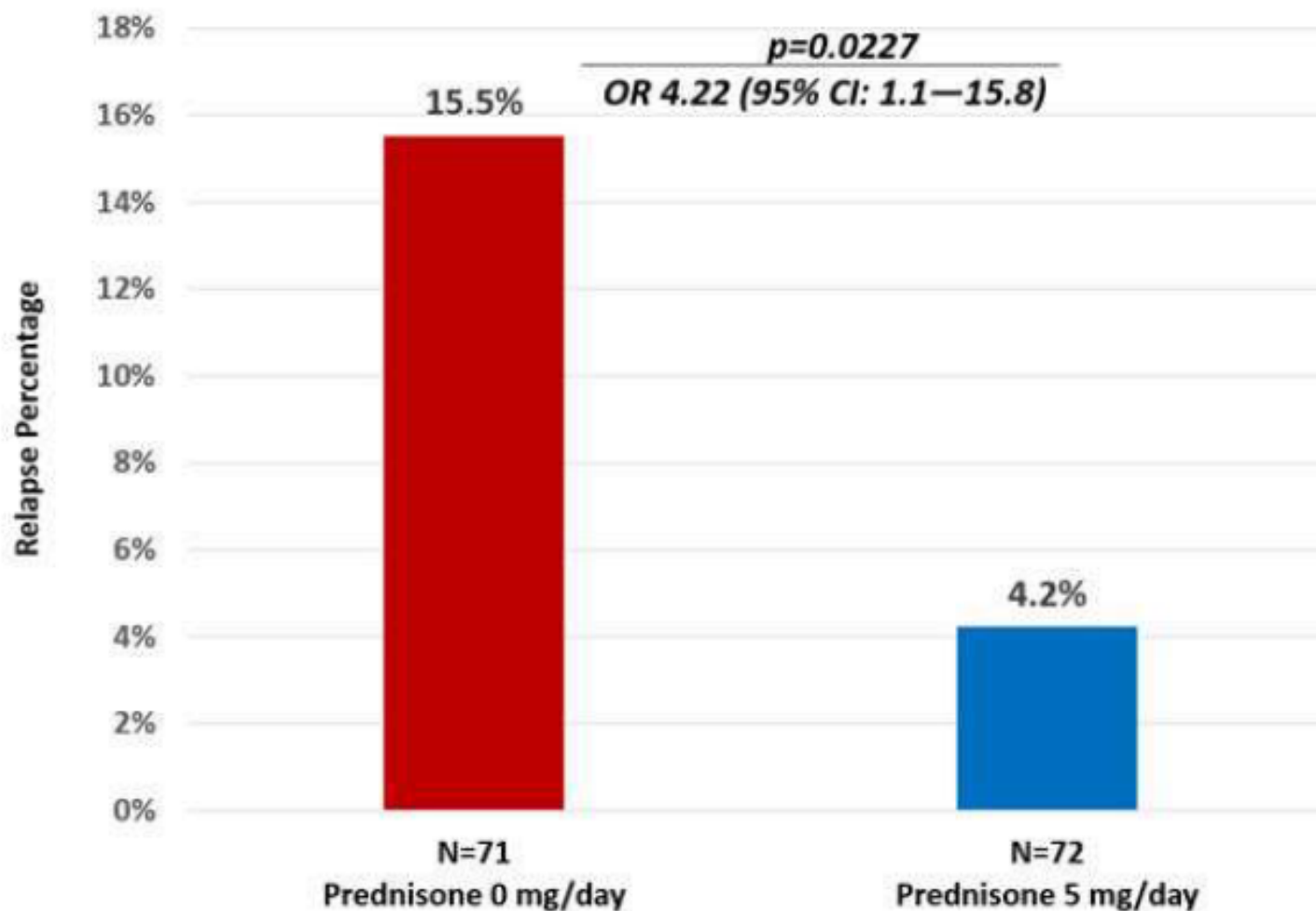
- Remain on GCs 5 mg/day for 6 months (M6)
- Taper-off GC to 0 mg/day in 4 weeks and remain off GCs until M6

Evaluation criteria :

- Rate on of relapse, defined as a physician decision to increase the dose of GCs to treat GPA

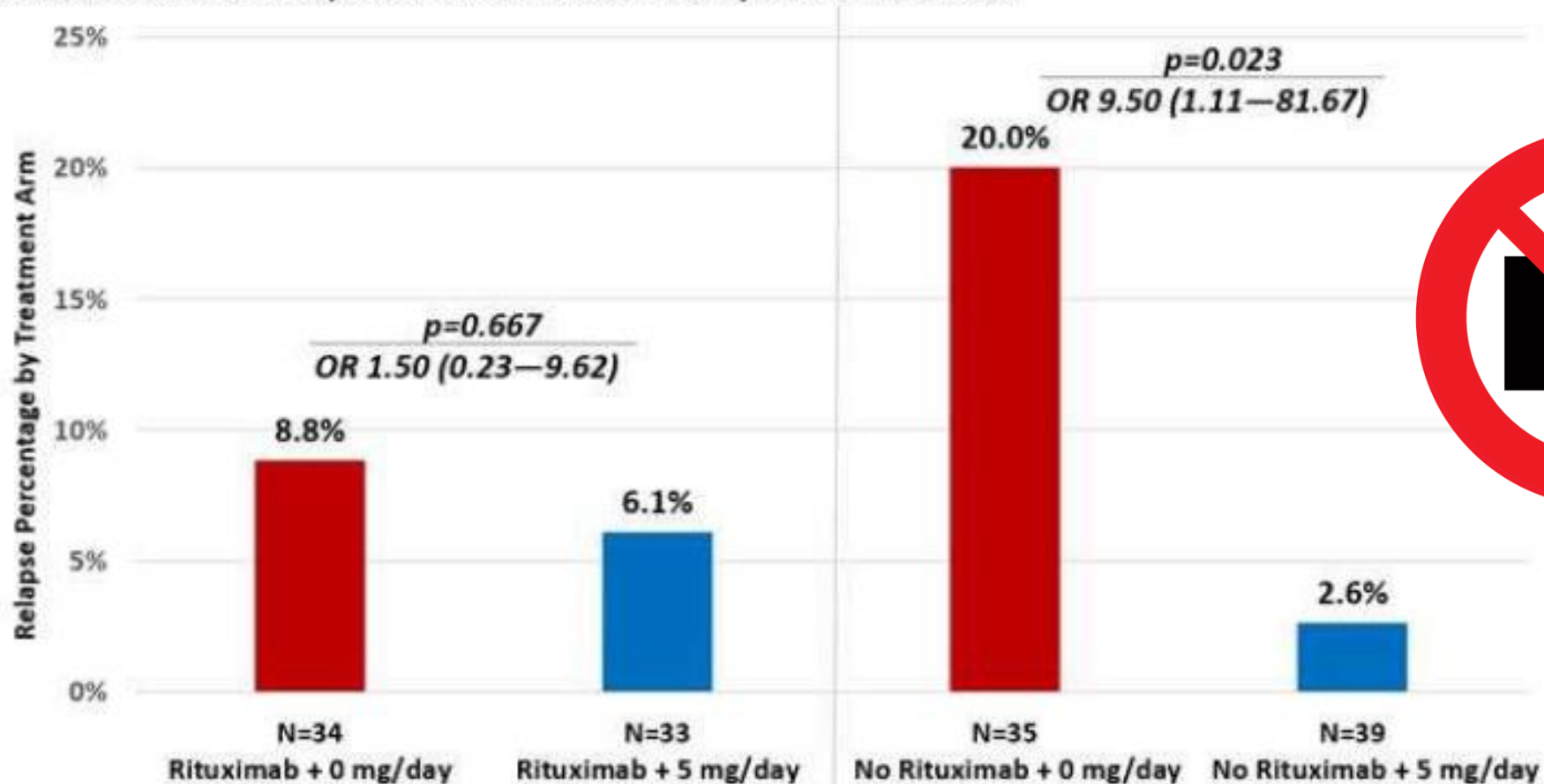
TAPIR

A. Proportion of patients with disease relapse by Month 6



TAPIR

B. Rate of disease relapse at Month 6 stratified by use of rituximab

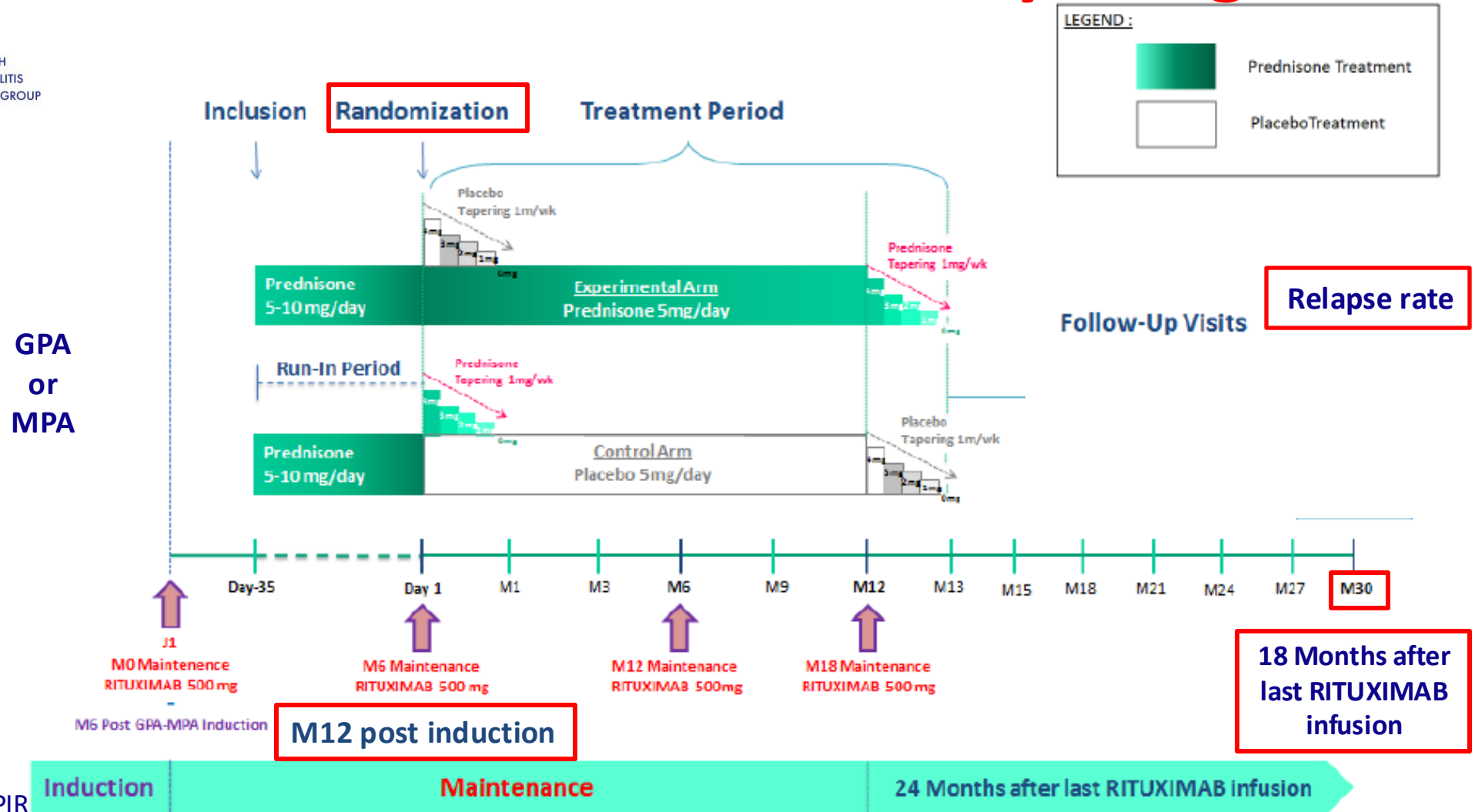


TAPIR

Conclusion: In GPA, after induction of remission, use of low-dose prednisone (5 mg/day) prevents more disease relapses over 6 months than being fully off prednisone (0 mg/day), but does not impact PROs. With either dose of prednisone the risk of a major relapse is extremely low. The benefit of low-dose prednisone (5 mg/day) to prevent minor flares is seen only among patients treated with a non-rituximab-based regimen. These results have important implications for clinical practice and clinical trial design.



MAINEPSAN trial: Study design



Différences avec TAPIR

- double aveugle
- SOC (RTX chez tous)
- Comité d'adjudication du taux de rechute et non décision du clinicien de ↗ ou reprendre les GC
- 1 an de GC 5 mg/j et non 6 mois
- Taux rechute 18 mois après arrêt GC et non à 6 mois

Schéma de glucocorticoïdes

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
Chez les patients à haut risque de rechute, le maintien d'une corticothérapie d'entretien à la dose de 5 mg/j au long cours peut être envisagée.	94,5	8,6 ± 1,4

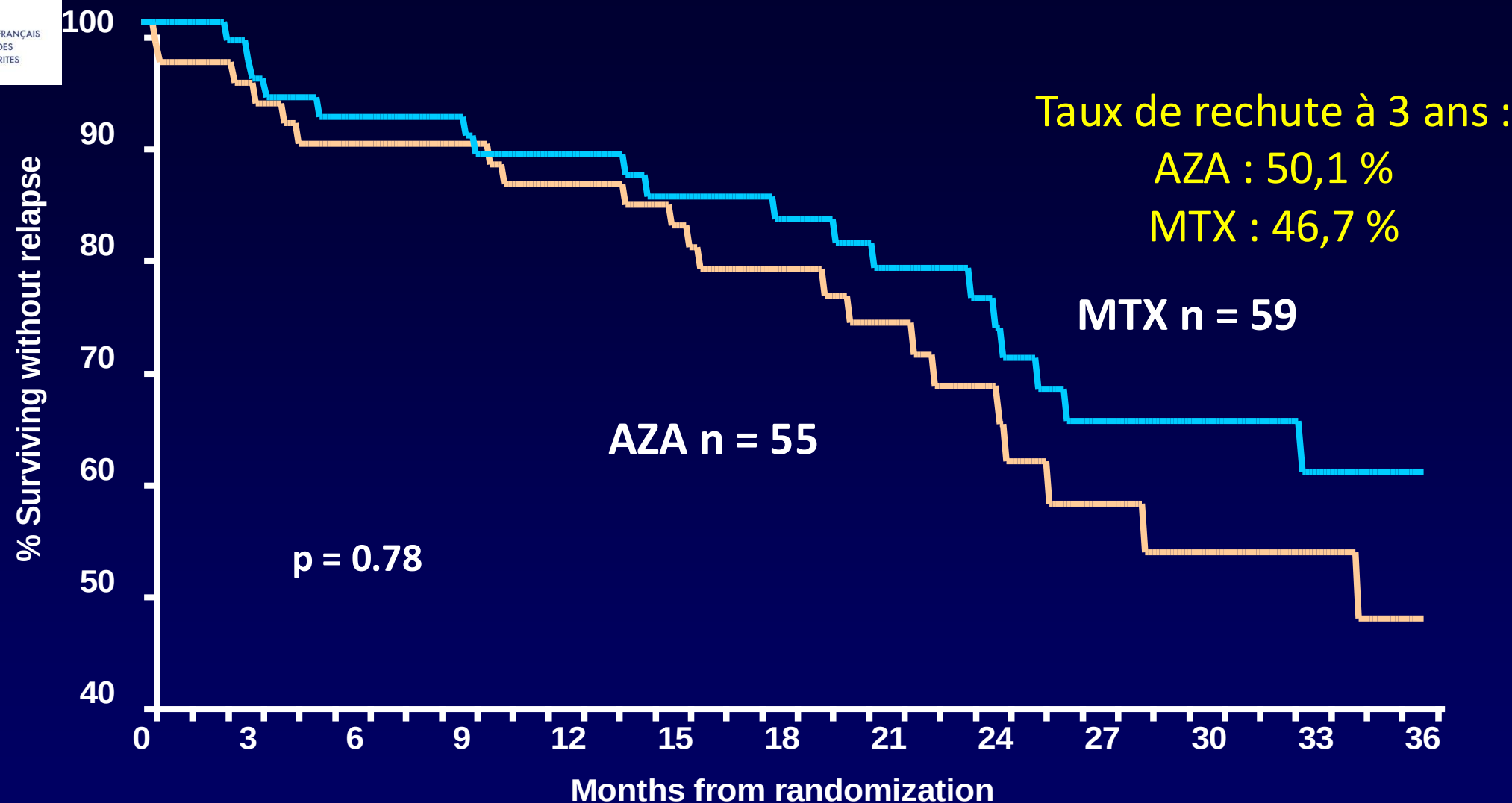


Traitement des vascularites associées aux ANCA

	GPA ou PAM FFS ≥ 1 ou GEPA FFS ≥ 1	PAM FFS=0 ou GEPA FFS=0
INDUCTION	Corticoïdes 1 mg/kg/j $\pm$ <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC IV x 6 (600-700 mg/m ²) ou RTX (375 mg/m ²) x 4 semaines	Corticoïdes 1 mg/kg/j
ENTRETIEN	Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)	Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)

Courbe de survie sans rechute

WEGENT



Relapse-free survival at 18 mo: AZA 77.9% [66.9–89.0]; MTX 82.4% [72.4–92.3]

Relapse-free survival at 24 mo: AZA 67.5% [53.9–81.0]; MTX 72.6% [60.0–85.2]



Traitement des vascularites associées aux ANCA

GPA ou PAM FFS ≥ 1 ou GEPA FFS ≥ 1	
INDUCTION	Corticoïdes 1 mg/kg/j $\pm$ <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC IV x 6 (600-700 mg/m²) ou RTX (375 mg/m²) x 4 semaines
ENTRETIEN	Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)



Traitement d'entretien des GPA et PAM sévères : Le Rituximab est supérieur au traitement conventionnel

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaître, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, T. Quémeneur, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puéchal, P.-L. Carron, P.-Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Daugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaud, and L. Mouthon, for the French Vasculitis Study Group*

MAINRITSAN *MAINtenance of remission using RItximab for SYstemic ANCA-associated vasculitides*

Etude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant
en **traitement d'entretien** RTX et AZA

GPA systémique or PAM avec FFS ≥ 1

Nouveaux diagnostics ou après rechute traités par CYC-CS





Traitement d'entretien des GPA et PAM sévères : Le Rituximab est supérieur au traitement conventionnel

115 GPA systémique ou PAM avec FFS ≥ 1

Traitement d'entretien

Traitement d'induction

1 g x 3 i.v. méthylprednisolone

Prednisone (1 mg/kg/j)
puis 20 mg/j à 3 mois
puis 10 mg/j à 6 mois

Cyclophosphamide i.v.
0,6 g/m² x 3 puis 0,7 g/m² X 3

5 perfusions 500 mg en 18 mois
R = RTX

Critère principal
Taux de rechute
majeure à M28

J1 J14 M6 M12 M18
↓ ↓ ↓ ↓ ↓
R R R R R

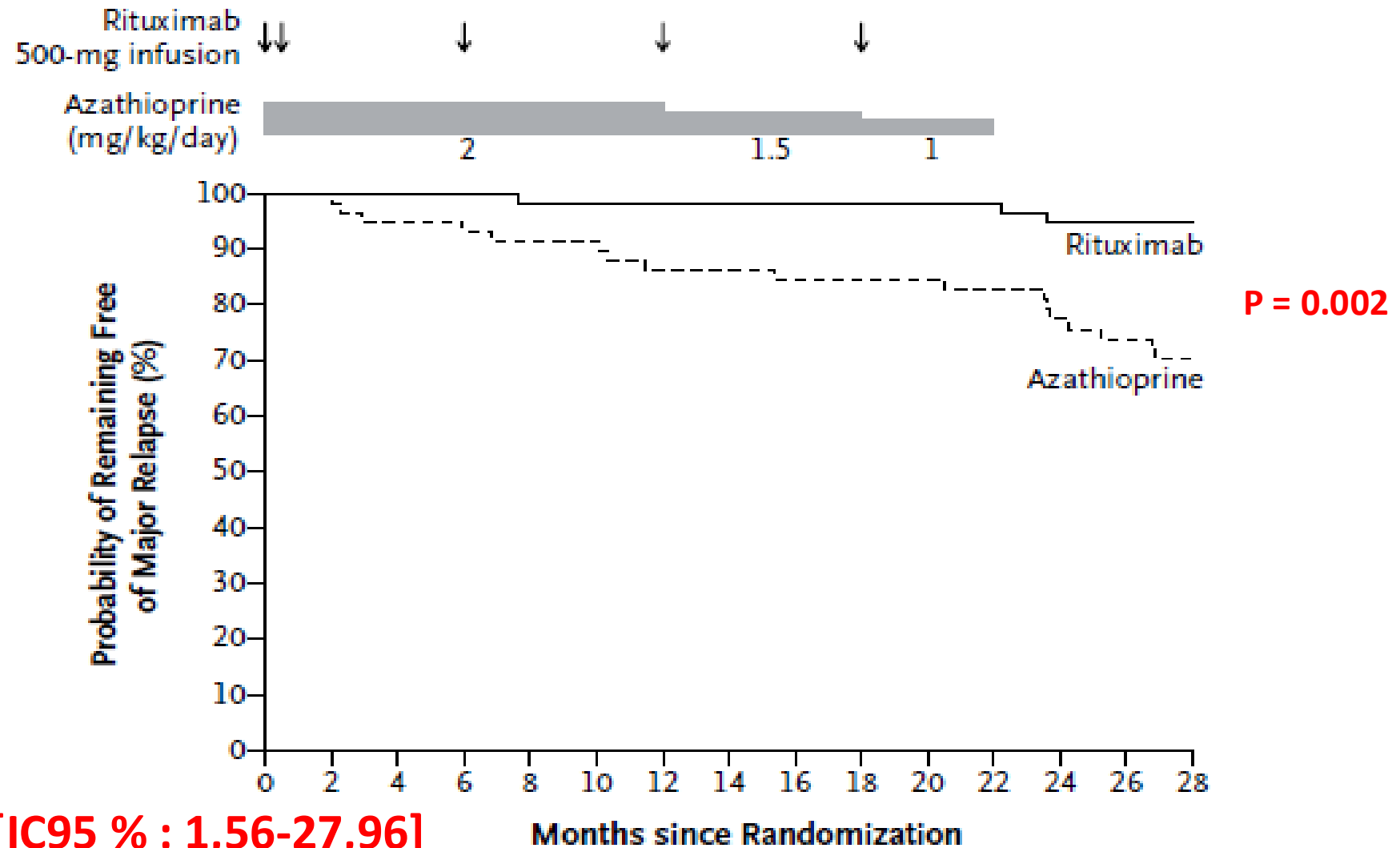
AZA 2 mg/kg/j puis diminution et arrêt à M22

Guillevin L, et al. N Engl J Med 2014





MAINRITSAN : Survie sans rechute majeure à M28



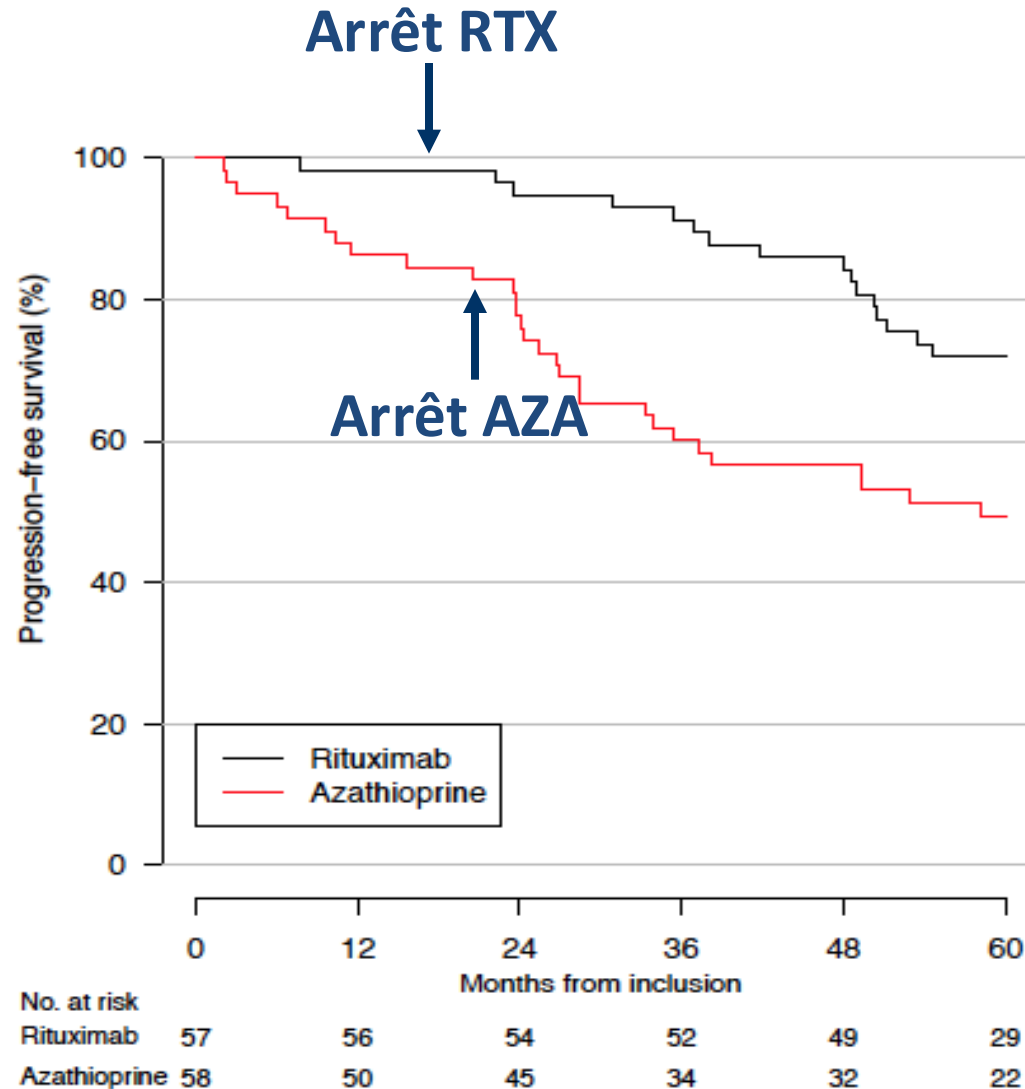
HR : 6,61 [IC95 % : 1,56-27,96]

No. at Risk

Rituximab	57	57	57	57	56	56	56	56	56	56	56	56	54	52	39
Azathioprine	58	58	55	54	53	53	50	50	48	48	48	47	44	41	33



MAINRITSAN : Survie à 5 ans sans rechute majeure



Bras RTX : 16 rechutes majeures
Bras AZA : 28 rechutes majeures
et un décès

Survie sans rechute majeure

RTX : 71.9% [61.2 - 84.6]

AZA : 49.4% [38.0 - 64.3]

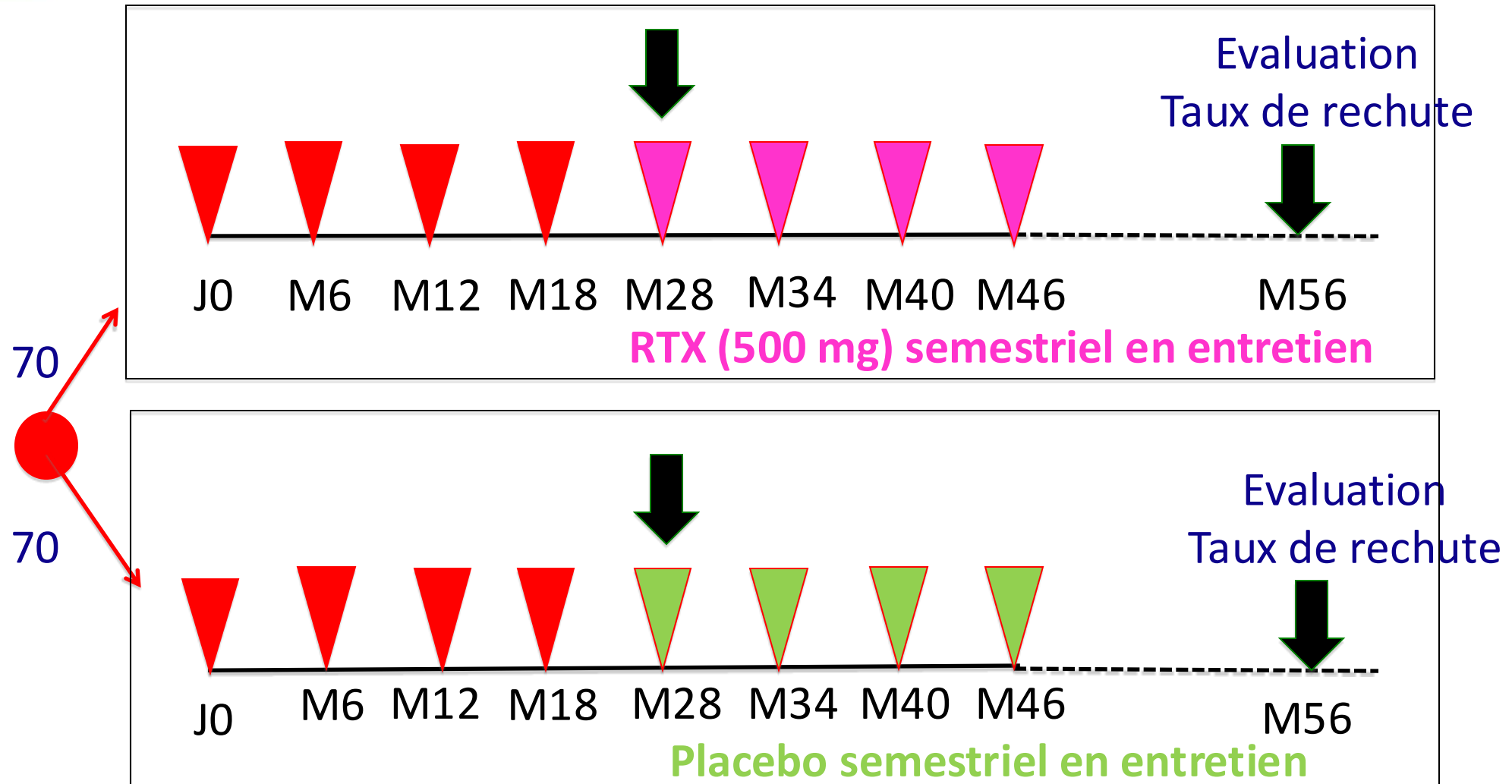
HR AZA vs RTX:

2.51 [1.35 - 4.69], P=0.003

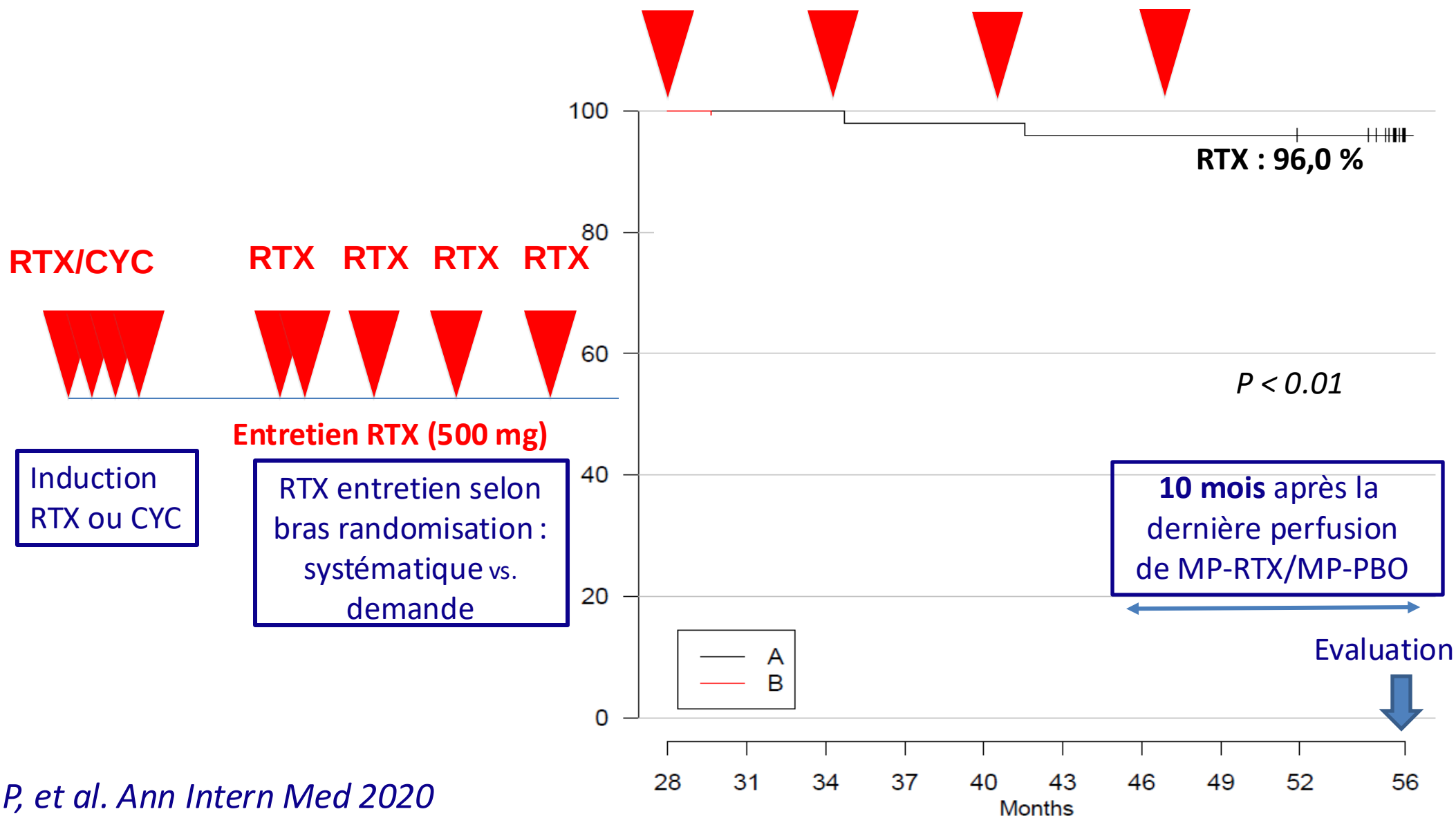
MAINRITSAN 3 : Objectifs

- Principal
 - Evaluer la durée optimale du traitement d'entretien par rituximab
 - pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites systémiques associées aux ANCA
- Secondaire
 - Evaluer la tolérance du rituximab

MAINRITSAN 3 : Design



MAINRITSAN 3 - Critère principal : Survie sans rechute selon poursuite RTX ou arrêt RTX



Analyse poolée et long-terme des essais MAINRITSAN



Patients inclus dans les trois essais MAINRITSAN
Suivi / 3-6 mois de la fin de l'essai à décembre 2020



EVENEMENTS INDESIRABLES

Graves

Grade 3/4, cancers, événements cardiovasculaires,
décès, hospitalisation ou traitement IV

Non graves



RECHUTES

Réapparition ou aggravation de la maladie BVAS > 0

Majeures

Atteinte d'au moins un organe majeur
Et/ou mise en jeu du pronostic vital

Mineures

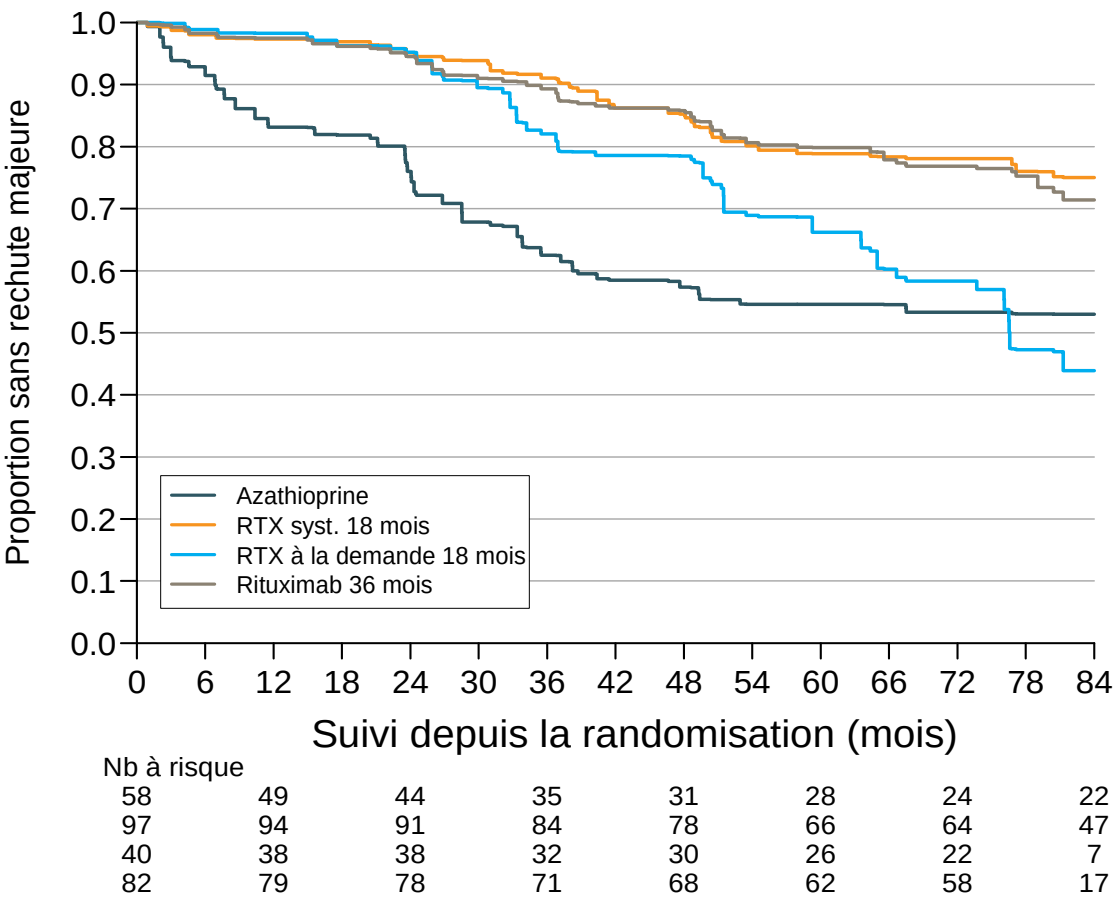
Intensification thérapeutique



BIOLOGIE

ANCA
Créatinine, DFGe
Gammaglobulines
LyBCD19+

Survie sans rechute majeure



Survie sans rechute majeure à 84 mois :

RTX systématique 18 mois 70% (62-80)

RTX à la demande 18 mois 47% (34-66)

RTX 36 mois 78% (70-86)

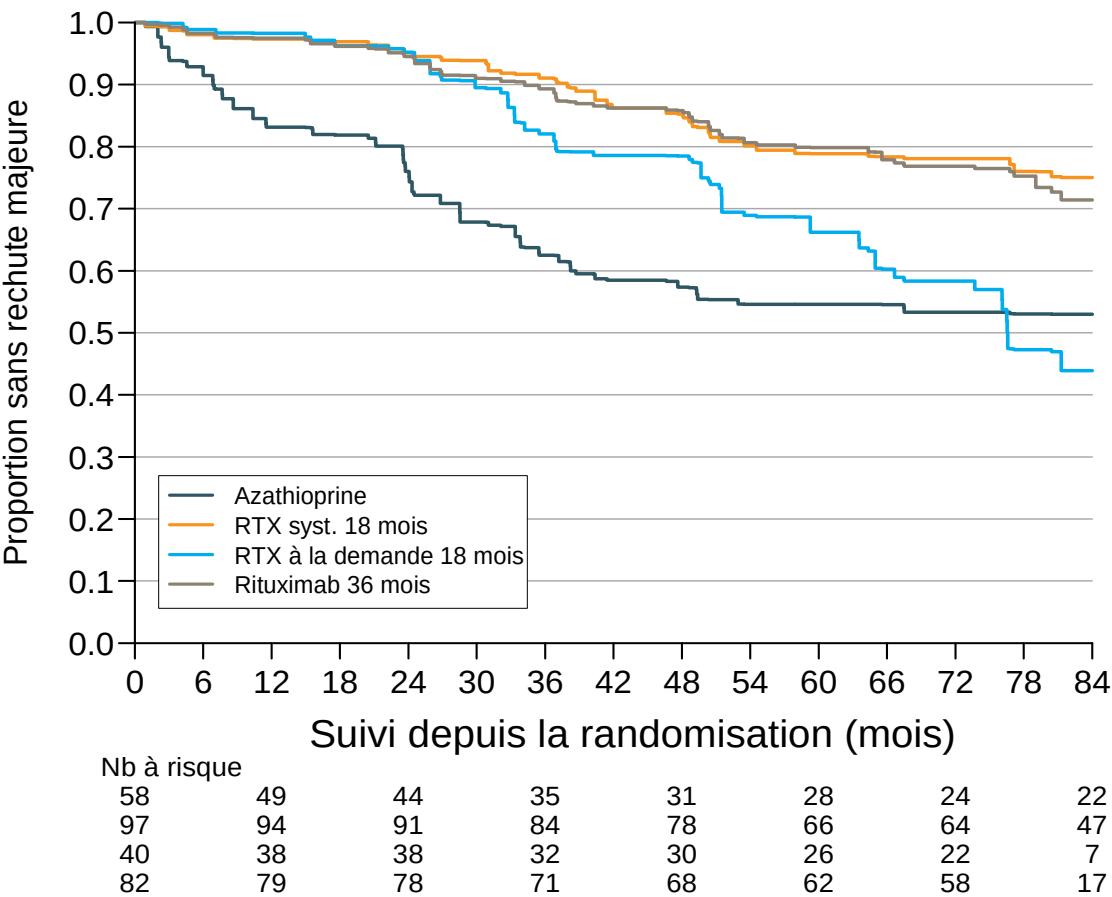
AZA 49% (38-64)

HR (IC 95%) 2,5 (1,4-4,6)

RMST (IC 95%) -24 (-34 à -14) mois

Le RTX est associé à une diminution du risque de rechute majeure par rapport à l’AZA

Survie sans rechute majeure



Survie sans rechute majeure à 84 mois :

RTX systématique 18 mois 70% (62-80)

RTX à la demande 18 mois 47% (34-66)

RTX 36 mois 78% (70-86)

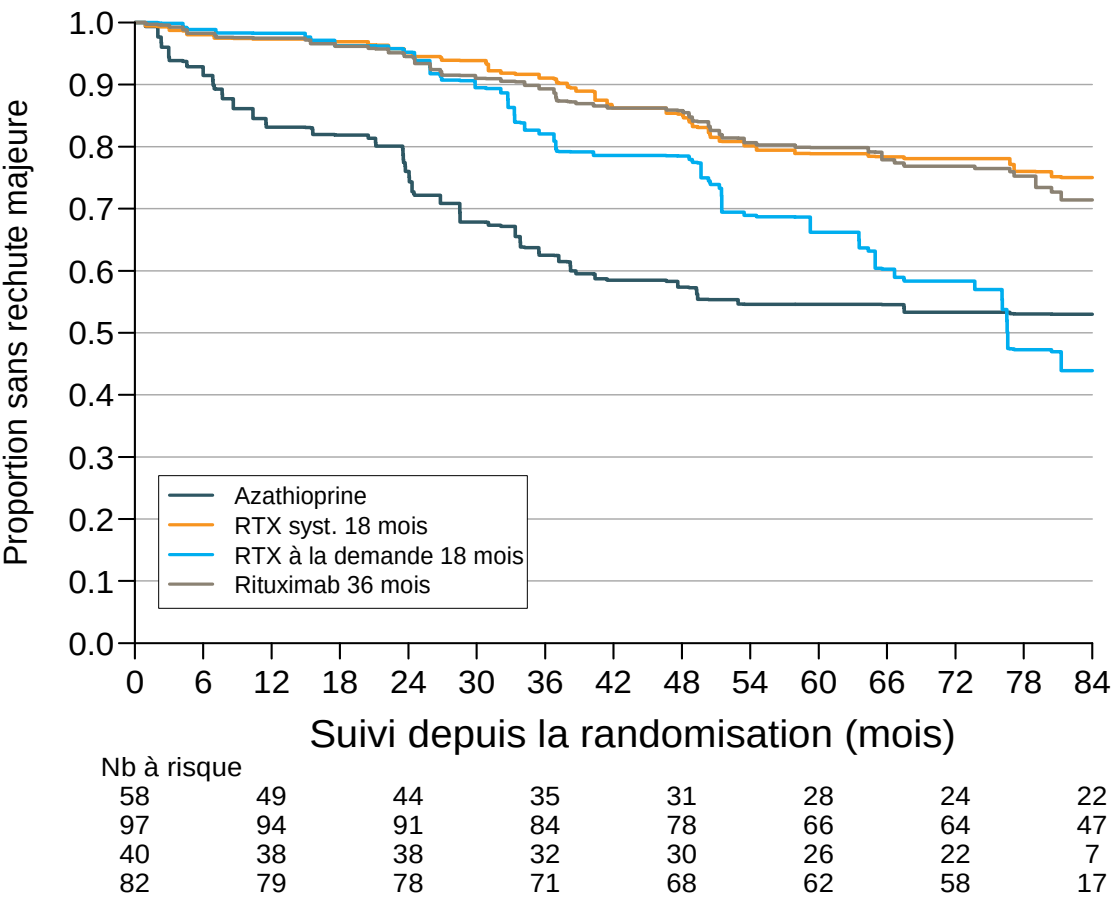
AZA 49% (38-64)

HR (IC 95%) 3,0 (1,4-6,3)

RMST (IC 95%) -8 (-16 à 0) mois

Le RTX à la demande est associé à une augmentation du risque de rechute majeure par rapport au RTX systématique

Survie sans rechute majeure



Survie sans rechute majeure à 84 mois :

RTX systématique 18 mois 70% (62-80)
 RTX à la demande 18 mois 47% (34-66)
 RTX 36 mois 78% (70-86)
 AZA 49% (38-64)

HR (IC 95%) 1,2 (0,6-2,2)

RMST (IC 95%) -1 (-6 à 4) mois

La prolongation du traitement de 18 à 36 mois n'est pas associée à une diminution du risque de rechute majeure



Place du RTX dans la GPA et les VAA sévères

- **RTX en traitement d'induction (AMM FDA, EMA)**
 - RTX n'est pas moins efficace que CYC
 - Tolérance identique
 - **RTX plus efficace que CYC si rechute et évite toxicité cumulative**
 - Intérêt préservation fertilité (femme > 30 ans) et réfractaire
- **RTX en prévention des rechutes (Extension AMM => FDA et EMA)**
 - **RTX est plus efficace que l'AZA**
 - Il divise par 6 la probabilité de rechute majeure à M28
 - => **Le RTX devient le traitement de référence en entretien.**
- **Recommandation de durée du traitement d'entretien par RTX :**
Evaluation à titre individuel des FdR de rechute vs de toxicité

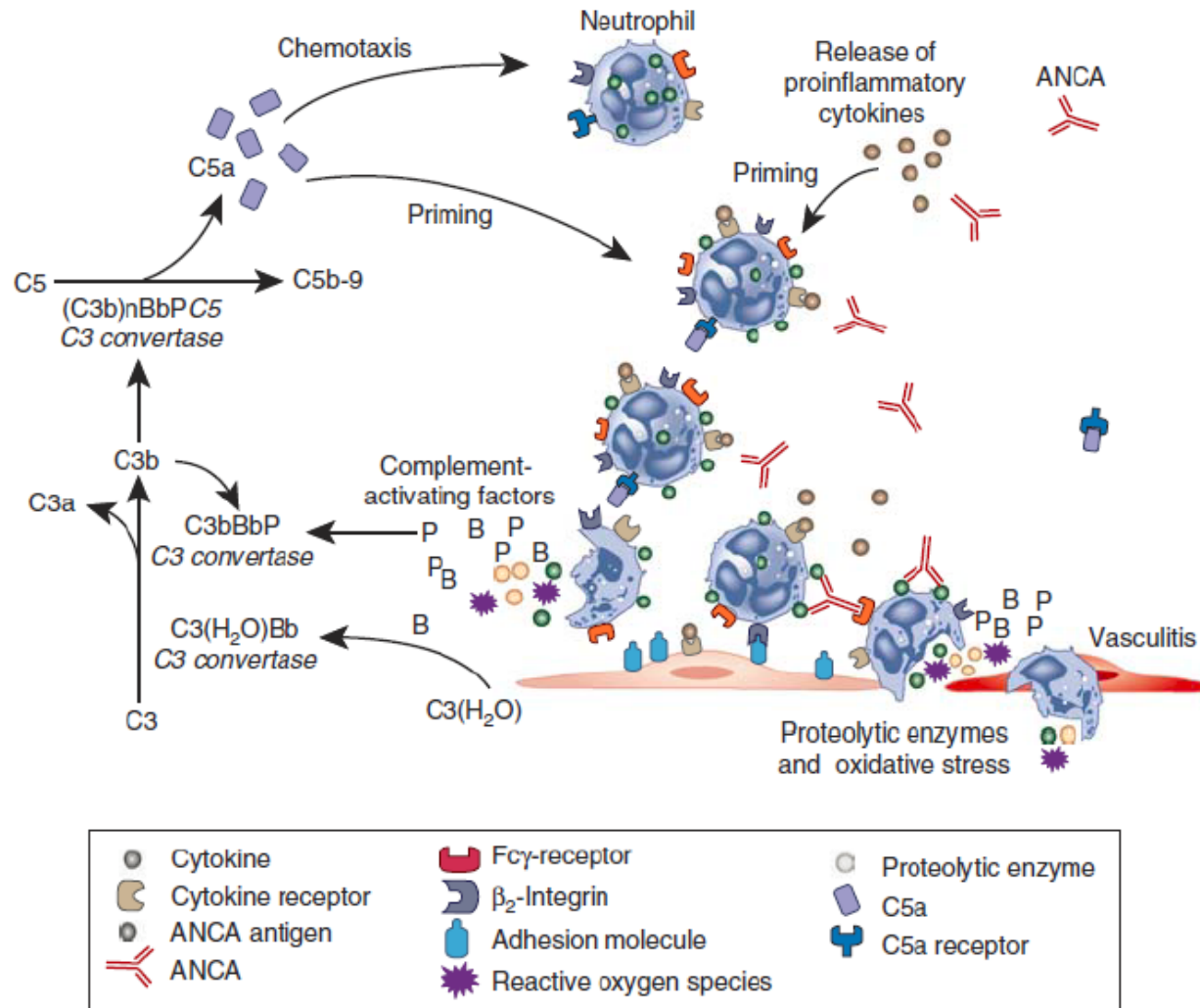
Durée et modalités du traitement d'entretien

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
Le RTX doit être utilisé comme traitement de maintien de la rémission de la GPA systémique et la PAM sévère.	100	9,9 ± 0,4
Le schéma d'administration du RTX en entretien consiste en une perfusion IV de 500 mg tous les 6 mois (4 perfusions sur une durée de 18 mois).	100	9,6 ± 1,1
La prolongation du traitement par RTX au-delà de 18 mois peut se discuter au cas par cas en fonction du profil du patient, de la balance bénéfice/risque et de sa préférence.	100	9,5 ± 1,0



www.vascularites.org
Hôpital Cochin, Paris, France

Proposed Role of C5 in Pathophysiology of AAV



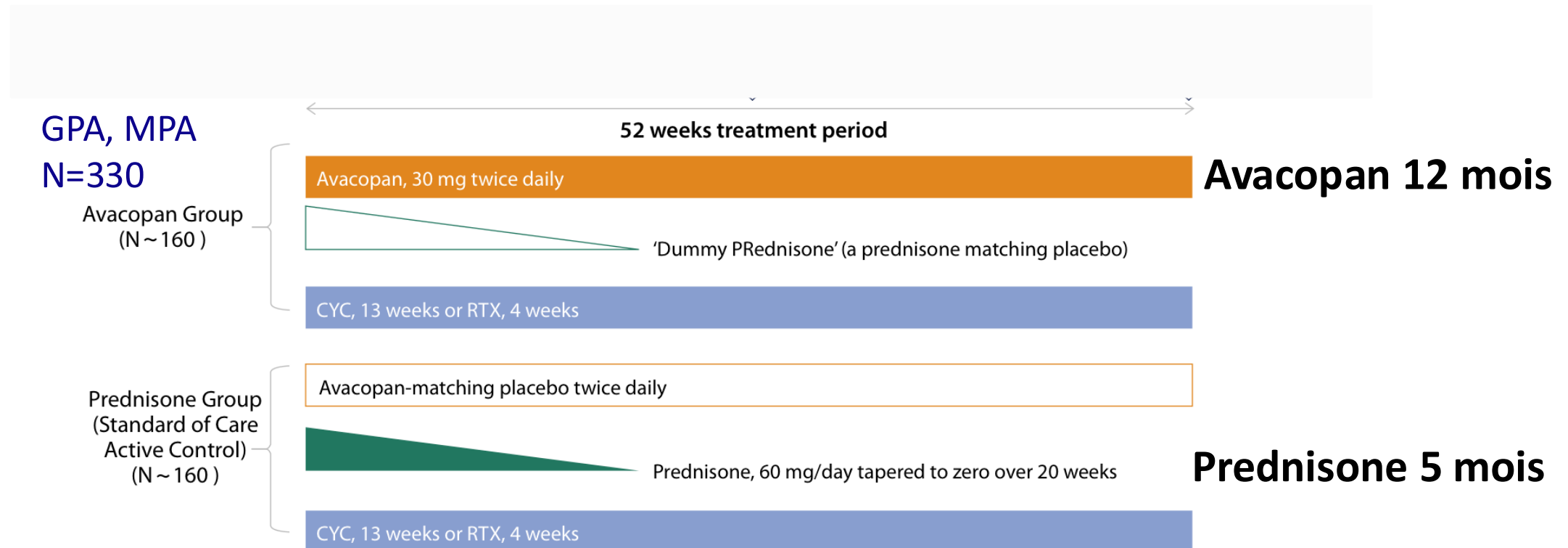
Role of C5a in AAV

- ANCA binds to neutrophils inducing complement activation (C5a)
- C5a attracts and activates more neutrophils
- Neutrophils secrete enzymes and reactive oxygen species inducing endothelial damage

Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis

David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D, Ph.D.,
for the ADVOCATE Study Group*

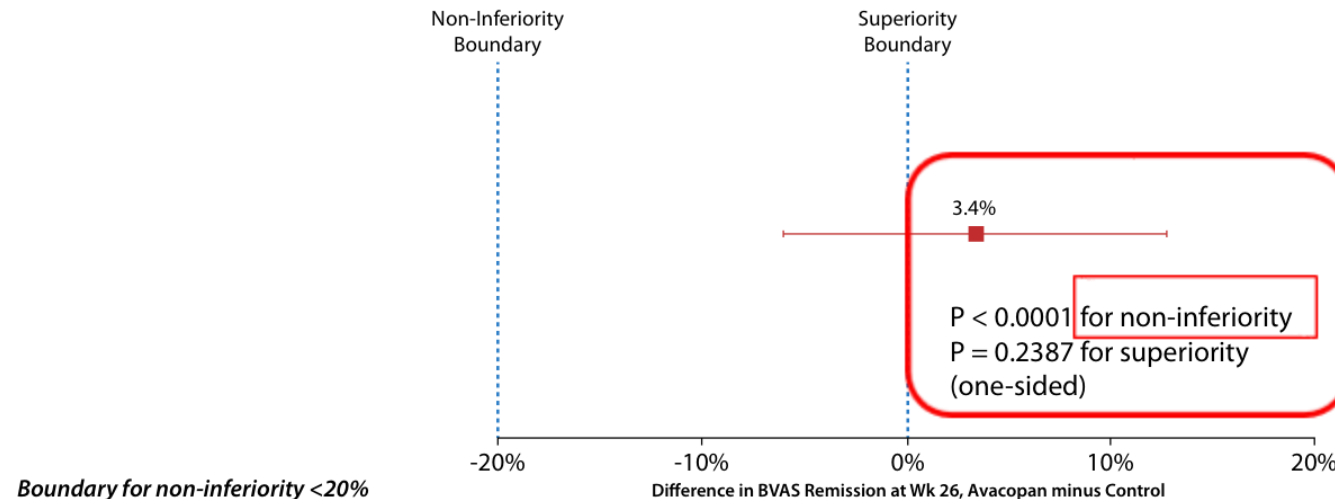
- Activation of the **alternative complement pathway**, which results in terminal C5a, is a component of the pathogenesis of AAV => **neutrophil chemoattraction and activation**.
- Avacopan oral **C5a receptor antagonist**, does not interfere with membrane attack complex.
- In a murine model of AAV, it prevented the development of Glomerulonephritis induced by anti-MPO Ab.
- Phase 3 , randomized, double-blinded, double-placebo study :



Rémission à semaine 26, BVAS=0 et 4 semaines d'arrêt des GC

Critère principal d'évaluation

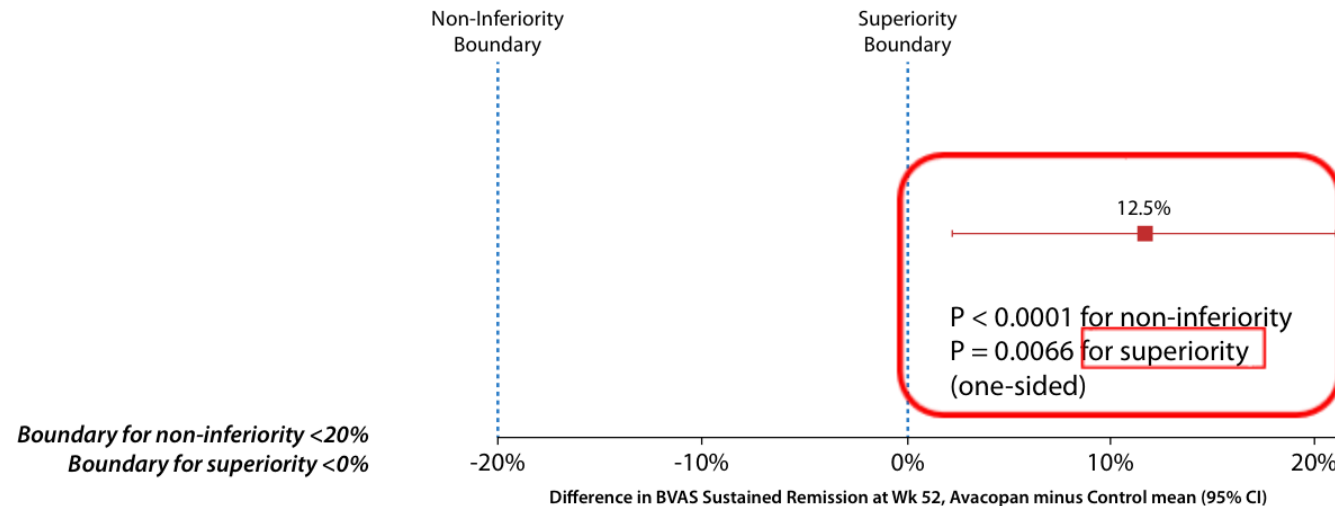
Treatment	n (%)	Difference in Percentages	Two-Sided 95% CI	Non-Inferiority P-value*	P-value* (one sided)
Prednisone SOC (N=164)	115 (70.1%)				
Avacopan (N=166)	120 (72.3%)	3.4	(-6.0, 12.8)	<0.0001	0.2387



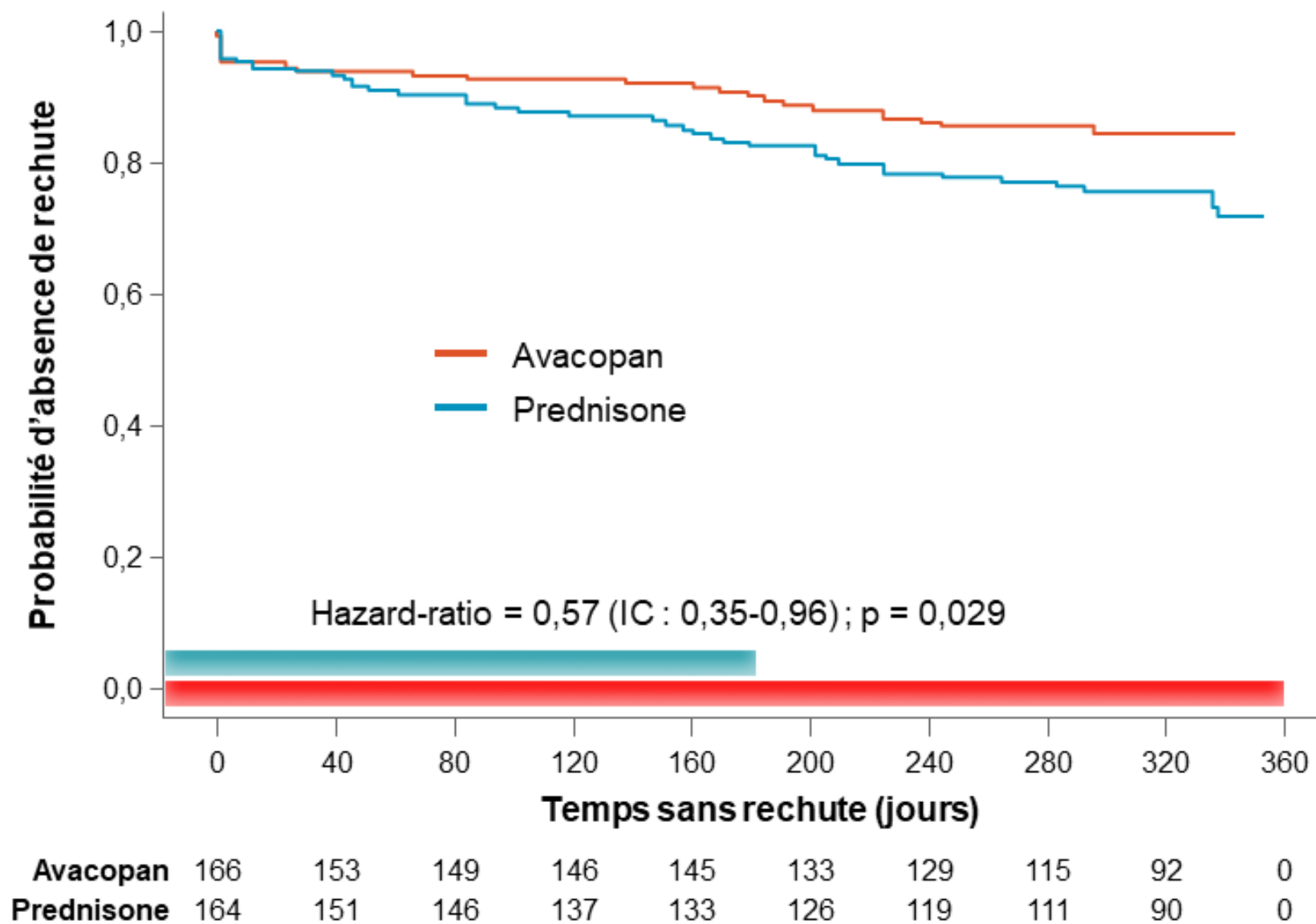
Rémission prolongée à semaine 52, BVAS=0 et > 4 semaines d'arrêt GC

Critère premier d'évaluation

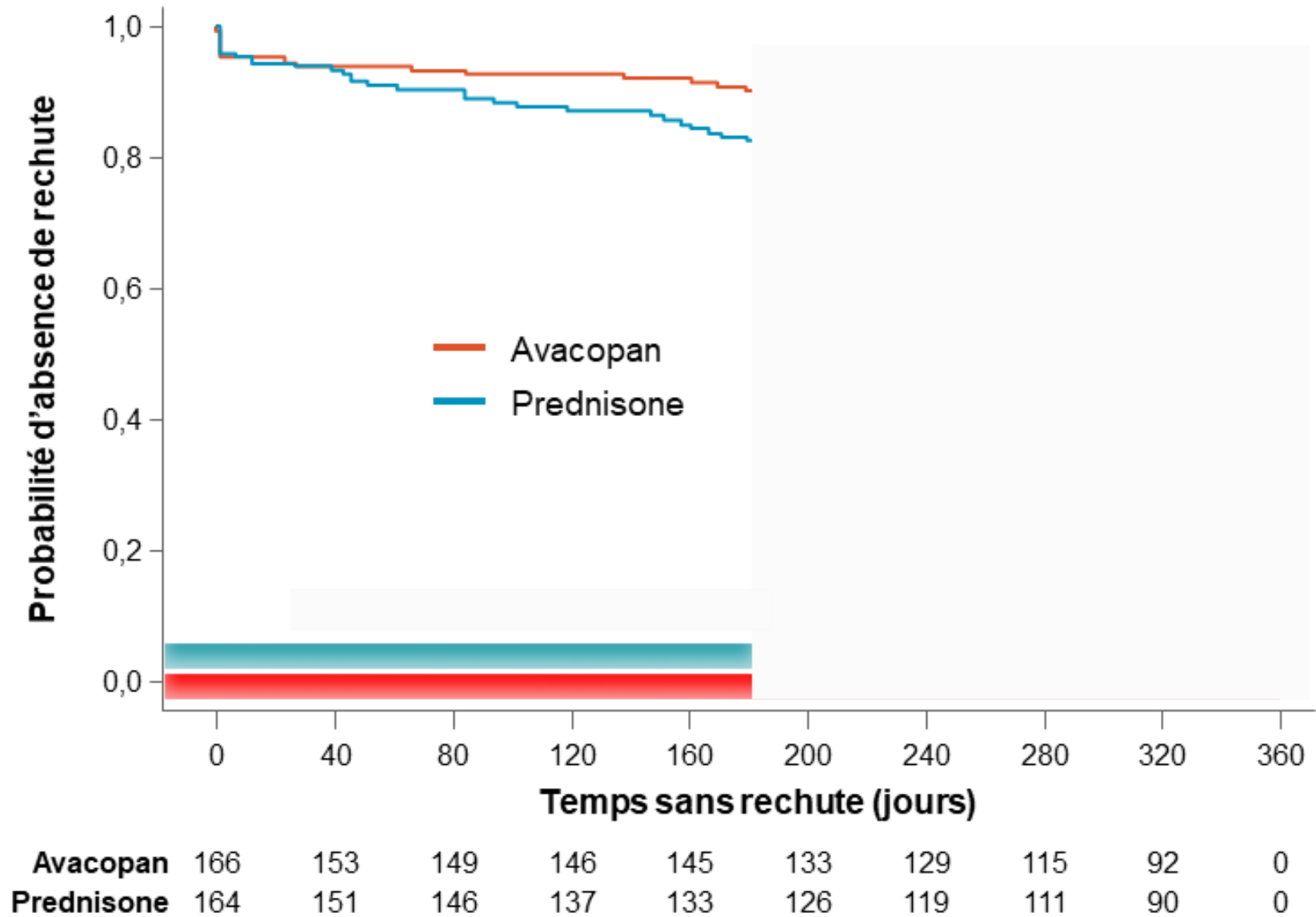
Treatment	n (%)	Difference in Percentages	Two-Sided 95% CI	Non-Inferiority P-value*	P-value* (one sided)
Prednisone SOC (N=164)	90 (54.9%)				
Avacopan (N=166)	109 (65.7%)	12.5	(2.6, 22.3)	<0.0001	0.0066



Survie sans rechute à > 4 semaines d'arrêt GC sous **avacopan** et **GC**



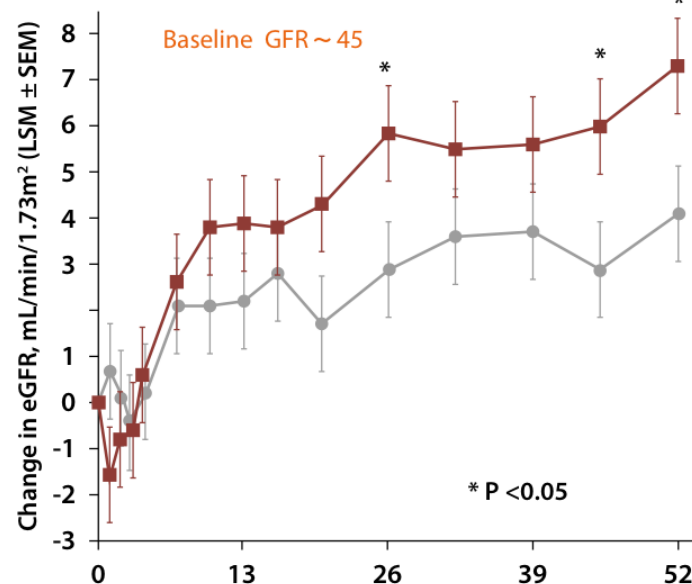
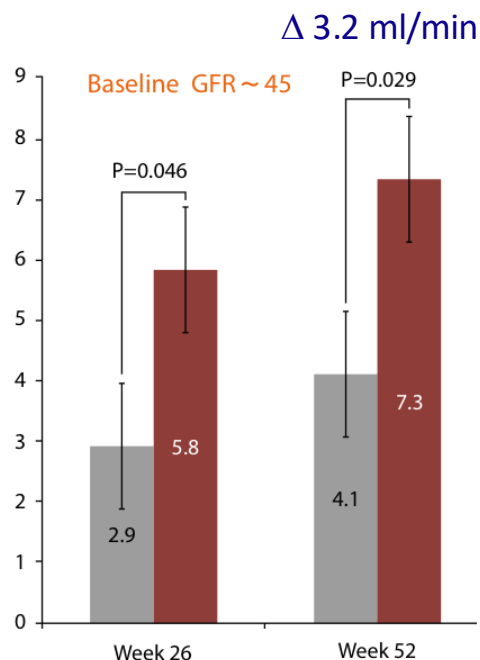
Survie sans rechute à > 4 semaines d'arrêt GC sous avacopan et GC



Avacopan — Time to Replace Glucocorticoids?

Kenneth J. Warrington, M.D.

Meilleure récupération de la fonction rénale sous Avacopan



Δ 5.5 ml/min

In secondary end-point analyses, improvement in renal function favored the avacopan group as compared with the prednisone group, but significant differences between groups for these end points could not be established because of a lack of adjustment for multiple comparisons.!

Place de l'avacopan (anti-C5a)

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
L'avacopan peut être utilisé chez les patients atteints de GPA ou PAM traités par RTX ou CYC afin d'obtenir un sevrage rapide en corticoïdes.	100	8,9 ± 1,1
L'efficacité de l'avacopan n'a pas été évaluée dans les formes les plus sévères (HIA requérant une ventilation mécanique ou d'atteinte rénale avec DFGe <15 ml/min/1,73m ²).	98,2	9,4 ± 1,2
L'avacopan doit être prescrit à une posologie de 30 mg, 2 fois par jour pendant un an . En cas d'association initiale de l'avacopan aux GCs, il est suggéré de réduire rapidement la prednisone à 20 mg/j et de viser un sevrage en 4 semaines .	96,4	9,3 ± 1,0



www.vascularites.org
Hôpital Cochin, Paris, France