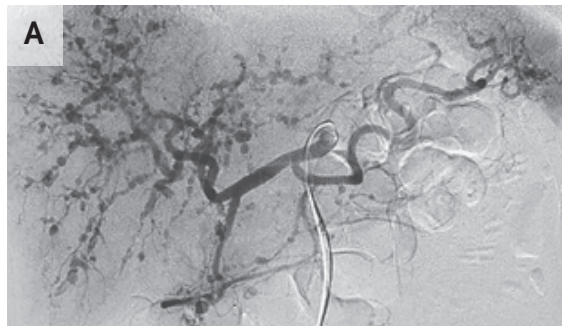




Prise en charge thérapeutique des différentes PAN



Alexis REGENT

Médecine Interne

Centre de Référence Maladies Auto-immunes Rares

Hôpital Cochin, Paris, France



GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

Liens d'intérêt

- **Boards** : Novartis, Roche Chugai
- **Conférences** : Novartis, Roche Chugai
- **Frais de déplacement/congrès** : Novartis, Roche Chugai

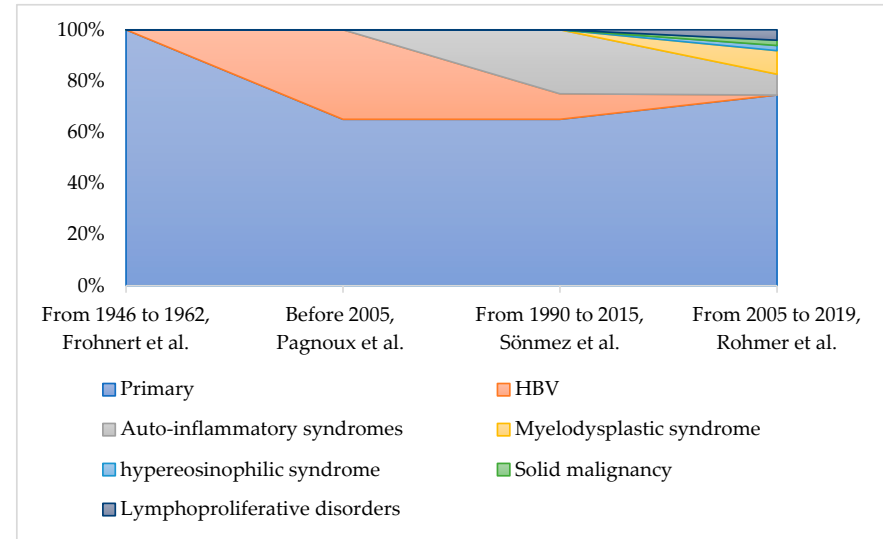
Les différents types de PAN

EDITORIAL

The Extinction of Primary Polyarteritis Nodosa: A Modern Science Success Story?

- Les PAN, une maladie syndromique :
 - Systémique et cutanée limitée
 - Liée au virus (HBV, EBV...)
 - DADA-2
 - Associée au SMD/VEXAS

Kidder et al. Arthritis Rheumatology 2024



Wolff et al. Int. J. Mol. Sci. 2023

La PAN systémique classique

342 patients dont 260 avec PAN et 92 avec EGPA

TABLE 3. Multivariate analysis established in 342 patients with PAN or CSS*

Variable	p Value
Proteinuria > 1 g/d	<0.001
GI bleeding, perforation, infarction, and/or pancreatitis	<0.001
Renal insufficiency (Cr > 1.58 mg/dL)	NS
CNS involvement	NS
Cardiomyopathy	NS

Abbreviations: See previous tables.

* Variables ordered as they entered into the equation.

TABLE 4. Mortality associated with the five-factors score (FFS)*

FFS	Dead (%)	Alive (%)	Relative Risk	No. of Patients
0	11.9	88.1	0.62	218
1	25.9	74.1	1.35	81
2	45.95	54.05	2.40	37
Total	64	272		336†

Mortalité à 5 ans :

- 11,9 % FFS=0
- 25,9 % si FFS=1
- 45,9% si FFS>2

La PAN systémique sévère

Intérêt du CYC depuis 1979 dans les vascularites nécrosantes pour 16 patients non contrôlés malgré la corticothérapie

Intérêt d'un IS (AZA le plus souvent) parmi 64 patients avec PAN (mais pb classification ++)

Chez 71 patients PAN ou EGPA (essai 80-83):

- Pas d'amélioration de la survie des patients traités par CYC 2mg/kg/jour pendant 1 an en add-on d'un traitement CTC/PE
- Moins de rechute mais 19 décès
- Mais pas de stratification selon la vascularite ni statut HBV

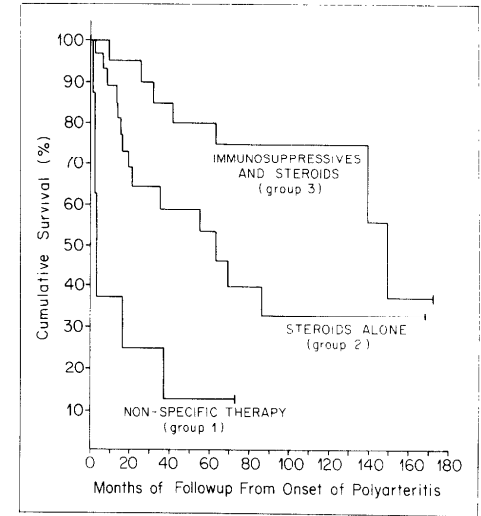


Figure 1. Cumulative survival curves in patients with polyarteritis nodosa receiving either (1) immunosuppressive agents and corticosteroids (group 3), (2) corticosteroids alone, (group 2) or (3) supportive therapy (group 1).

La PAN systémique sévère

Etude portant sur 278 patients EGPA, PAN (+/-HBV) et PAM

80-83

CTC/EP +/- CYC

PAN HBV+/-

68 patients

83-88

CTC+/-EP
(CYC rattrapage)

PAN HBV-

71 patients

89-93

- FFS ≥ 1 : CTC, CYC mensuel +/- EP
- FFS=0: CTC + CYC randomisé IV ou PO

PAN HBV-

62 et 25 patients

83-??

CTC+ EP + anti-viral
Si rechute CYC

PAN HBV+

47 patients

Suivi porte sur le BVAS, rechute et statut en fin d'étude (vivant vs décédé)

La PAN systémique sévère FFS ≥ 2

Sous-groupe 215 patients EGPA, PAN HBV- et PAM

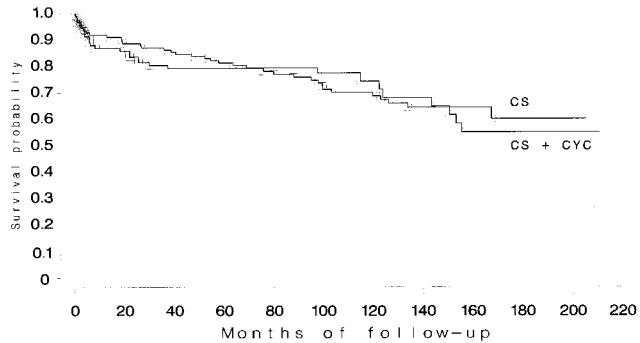


Figure 5. Survival of patients with vasculitis (Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, and polyarteritis nodosa without hepatitis B virus markers; $n = 215$) as a function of treatment with corticosteroids (CS) versus CS plus cyclophosphamide (CYC) as first-line therapy (P not significant).

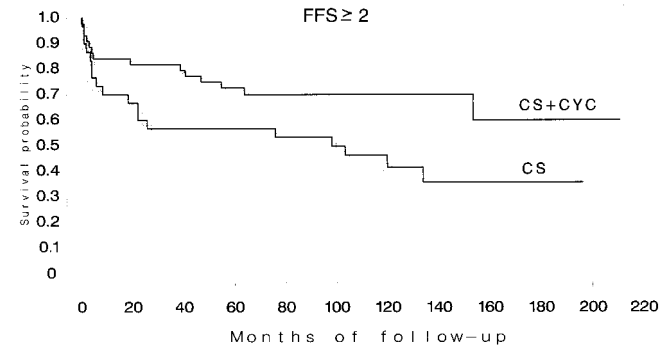


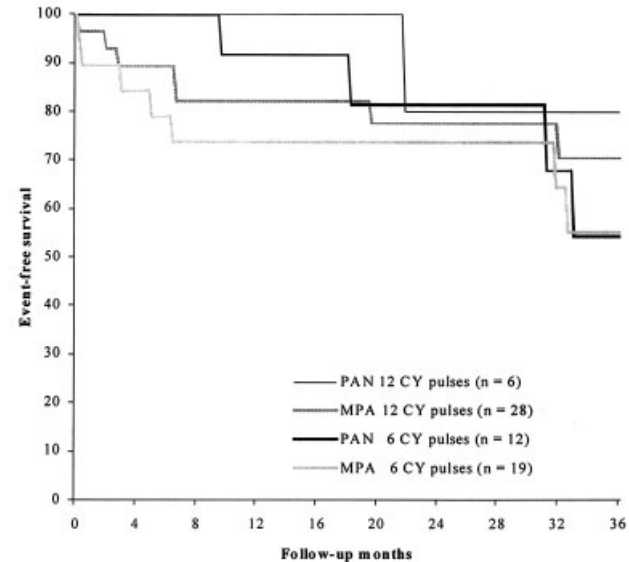
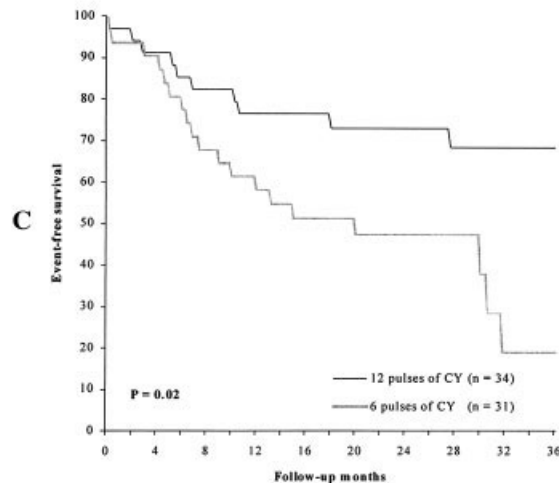
Figure 6. Survival of patients with vasculitis (Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, and polyarteritis nodosa without hepatitis B virus markers and Five-Factors Scores [FFS] of ≥ 2 ; $n = 91$) as a function of treatment with corticosteroids (CS) versus CS plus cyclophosphamide (CYC) as first-line therapy ($P = 0.044$).

Pas d'intérêt du CYC pour tous les patients, seulement les plus sévères

La PAN systémique sévère $\text{FFS} \geq 1$, essai CHUSPAN

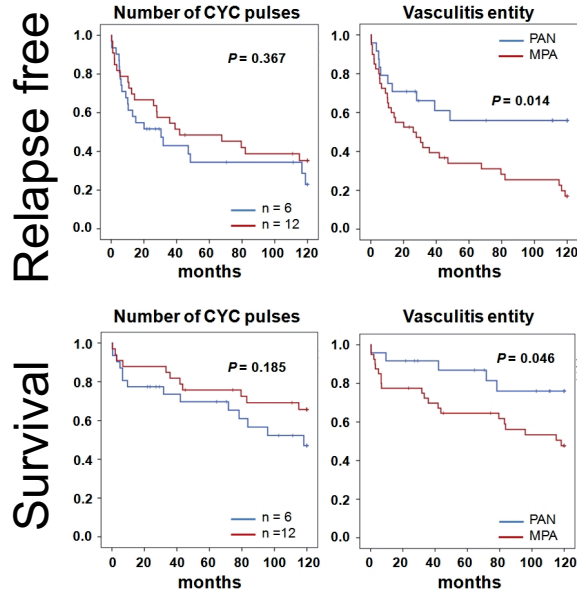
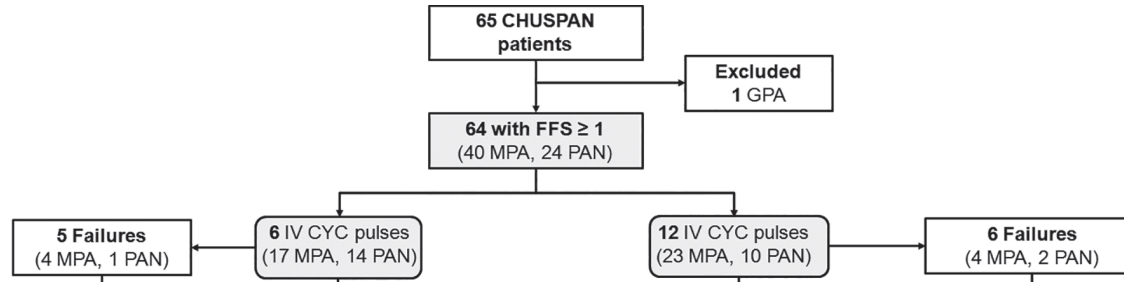
65 patients dont 18 PAN et 47 PAM

CYC/2 semaines puis /4 semaines en add-on de la corticothérapie



Intérêt de prolonger plus l'endoxan ?

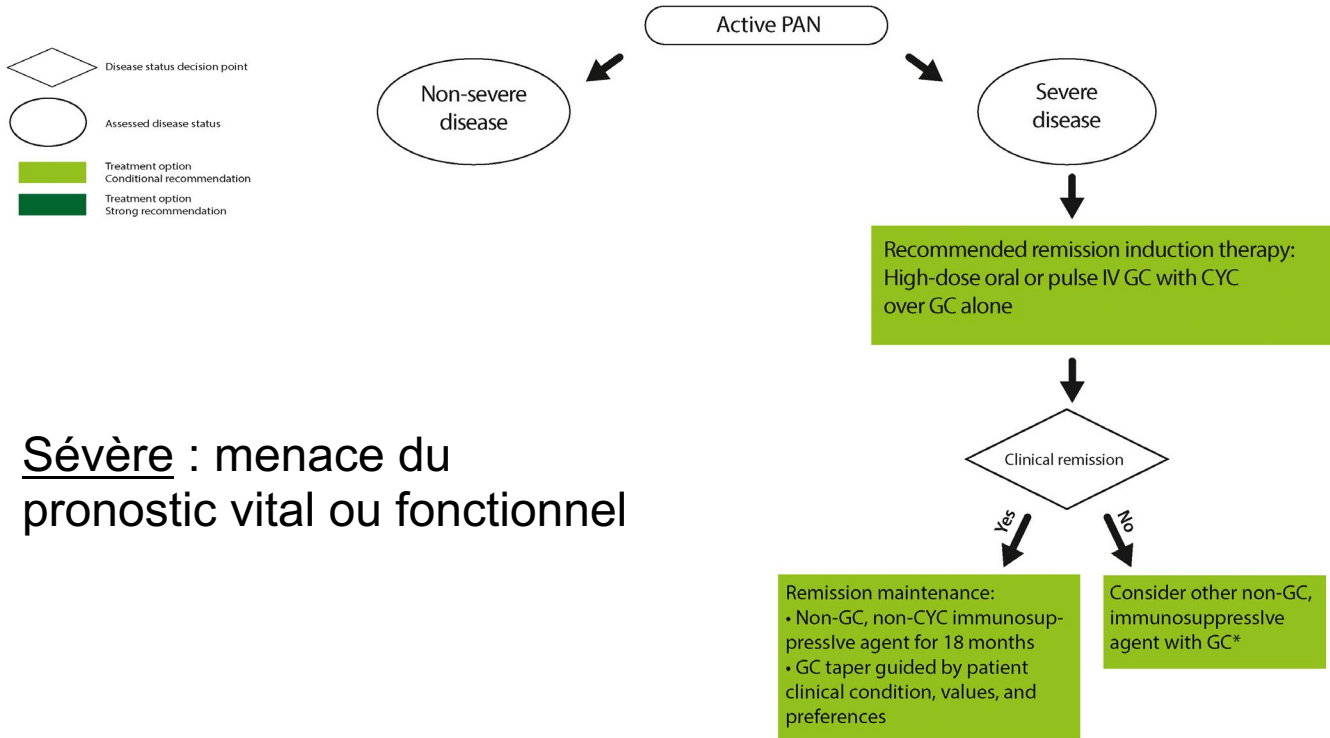
La PAN systémique sévère $\text{FFS} \geq 1$, essai CHUSPAN



Pas d'intérêt de dépasser 6 bolus sur le suivi long-terme

La PAN rechute plutôt moins que les autres vascularites

La PAN systémique sévère FFS ≥ 1



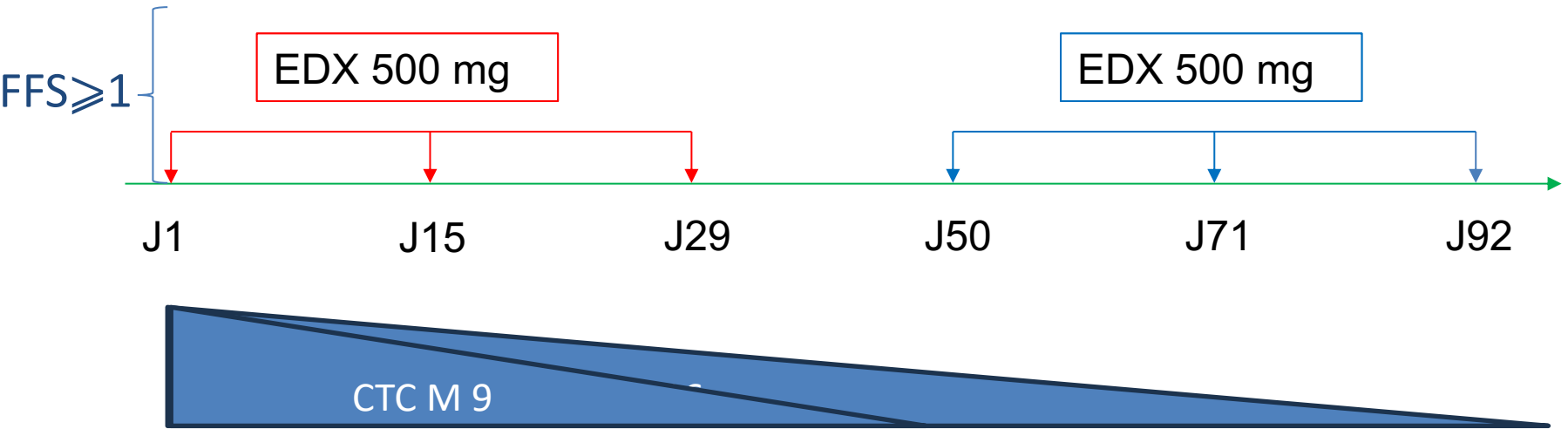
Sévère : menace du pronostic vital ou fonctionnel

AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MTX = methotrexate

* Not directly addressed in recommendations

La PAN systémique sévère, schema EDX ?

Plusieurs études soulignent la mortalité accrue après 65 ans, réduire CTC et EDX ?



La PAN systémique sévère FFS \geq 1, schema EDX ?

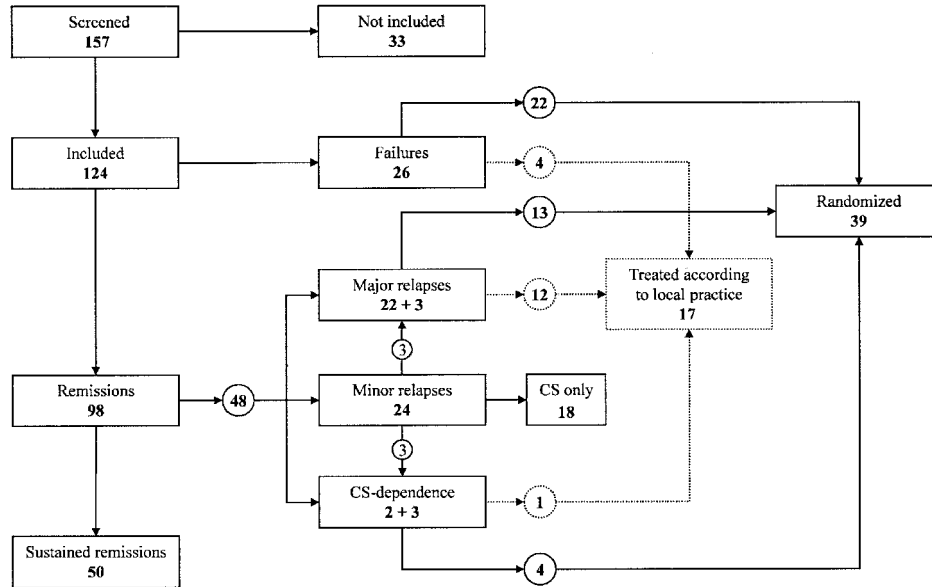
Critère de jugement principal sur SAE

10 PAN, 14 EGPA, 36 GPA, 44 MPA

A 3 ans, 32 (60%) des patients du groupe expérimental ont un SAE vs 40 (78%) du groupe conventionnel (p = 0.04)

Difficile d'extrapoler un schéma thérapeutique optimal au cours de la PAN

La PAN systémique FFS=0, essai CHUSPAN

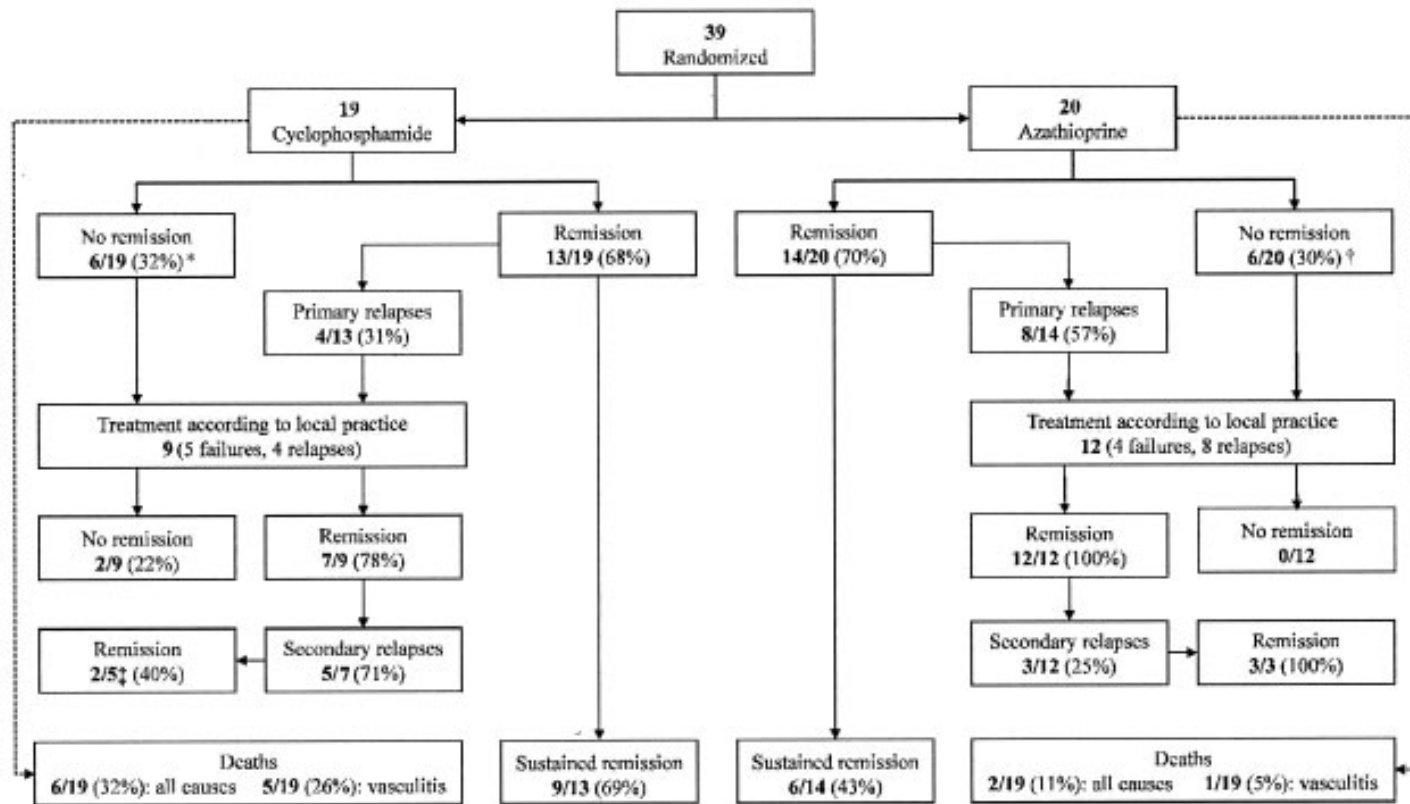


58 PAN et 66 PAM

Traitement initial par CTC 1mg/kg
puis posologie décroissante

Randomisation si rechute majeure
ou impossibilité de décroître la CTC
AZA 2mg/kg ou CYC 600 mg/m²

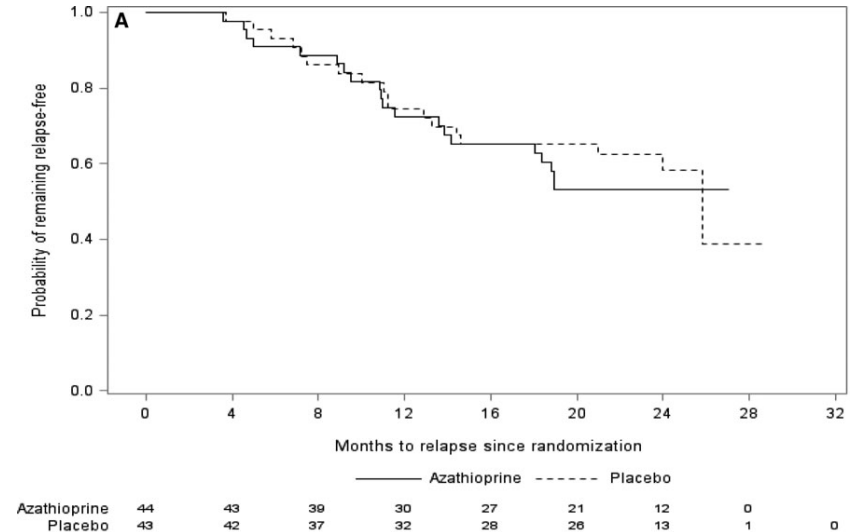
La PAN systémique FFS=0, essai CHUSPAN



La PAN systémique FFS=0

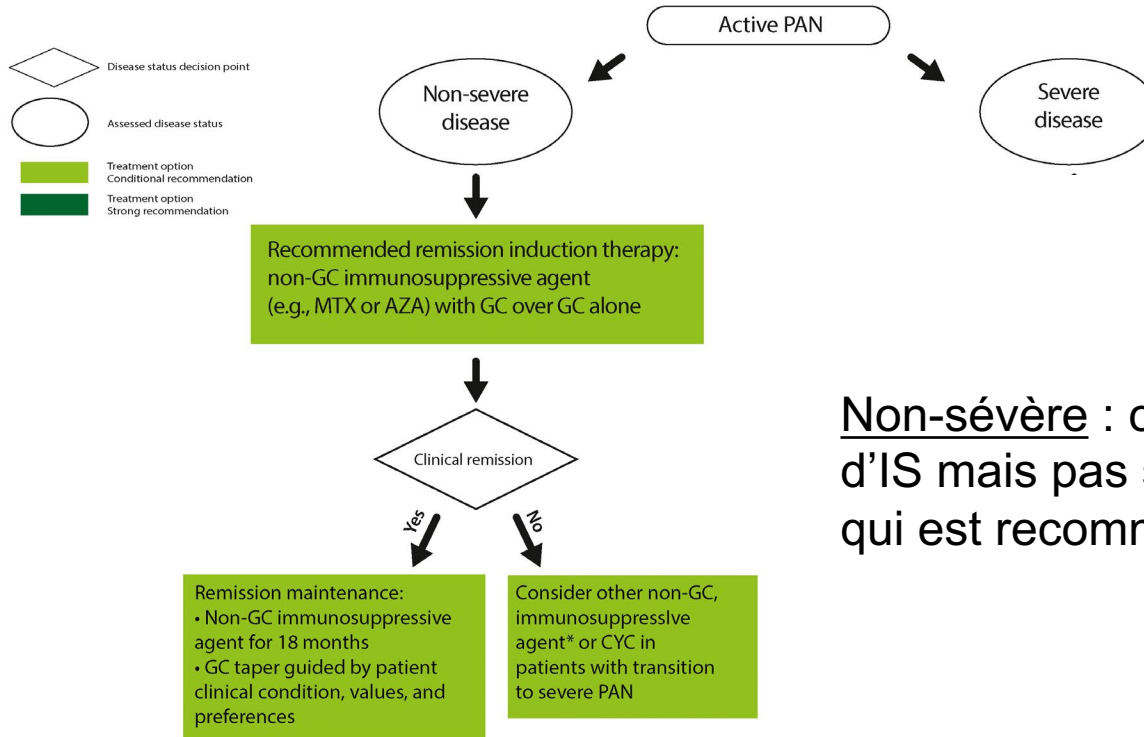
95 patients (51 avec EGPA, 25 avec PAM, et 19 avec PAN)

- Méthyl prednisone 0-3 bolus relais prednisone
- Randomisation 2 bras :
 - AZA 2-3 mg/kg
 - Placebo
- CJP : rémission et absence de rechute M24



Pas de différence sur le CJP quelque soit la vascularite sous-jacente

La PAN systémique sévère FFS=0



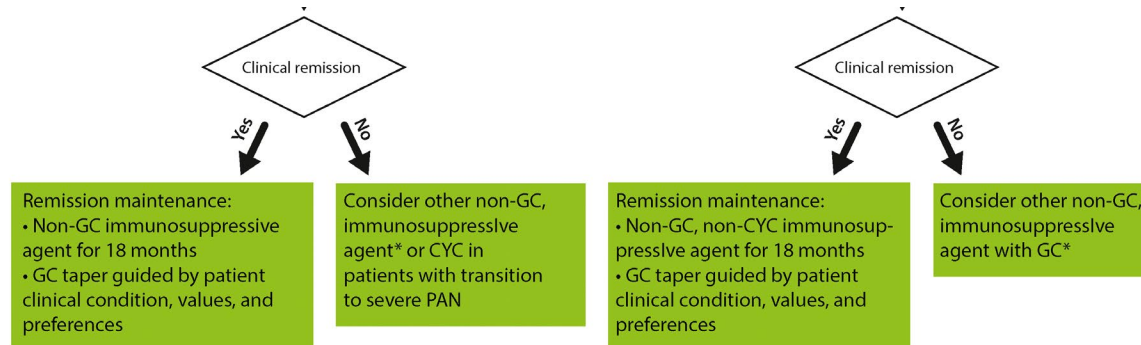
Non-sévère : change le type d'IS mais pas son utilisation, qui est recommandée

AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MTX = methotrexate

* Not directly addressed in recommendations

Quel traitement d'entretien ?

- Cytotoxicité élevée du CYC, choix d'autre IS
- Proposition de relais par :
 - AZA (2-3 mg/kg et \leq 200 mg)
 - MTX (0,3 mg/kg/sem)
- Durée 18-24 mois



AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MTX = methotrexate

* Not directly addressed in recommendations

La PAN systémique

Chez les patients avec PAN et FFS ≥ 1

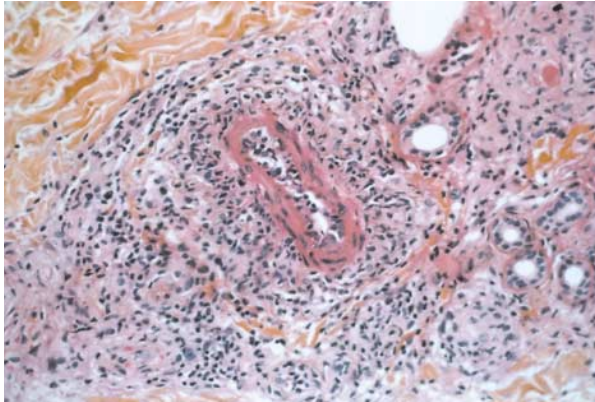
- Proposer de l'EDX chez tous les patients
- Schéma accepté, celui des VAA : 0,6 puis 0,7 g/m² intervalle de 14 puis 21 jours
- Relais AZA ou MTX

Chez les patients avec PAN et FFS =0

- Proposer une corticothérapie seule en première intention
- AZA proposé en rechute
- EDX si apparition de signe de mauvais pronostic

Prise en charge des formes réfractaires ?

- Possibilité d'utiliser le CYC oral 2 mg/kg/jour
- Place des échanges plasmatiques ? Négatif en 1983 et 1992
- Place des IgIV ?

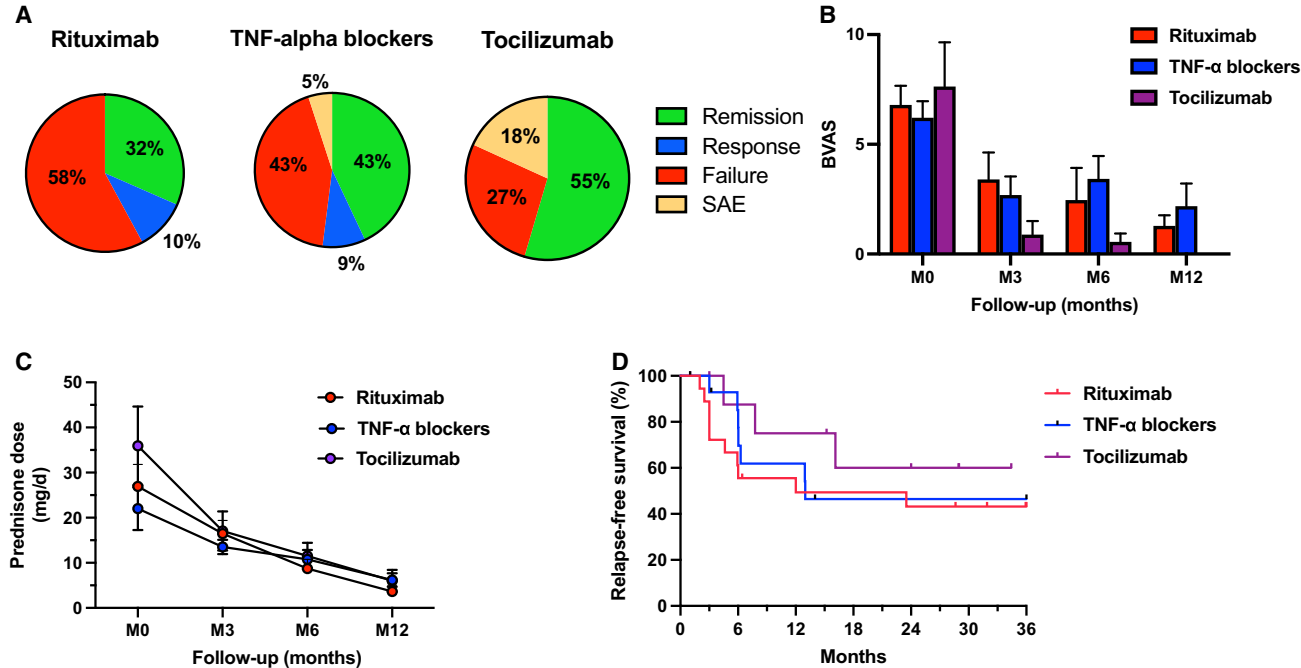


Guillevin et al. NEJM 2001

Guillevin et al. Arthritis Rheumatism 1992

Prise en charge des formes réfractaires ?

- Cohorte rétrospective de 42 patients en échec



La PAN cutanée

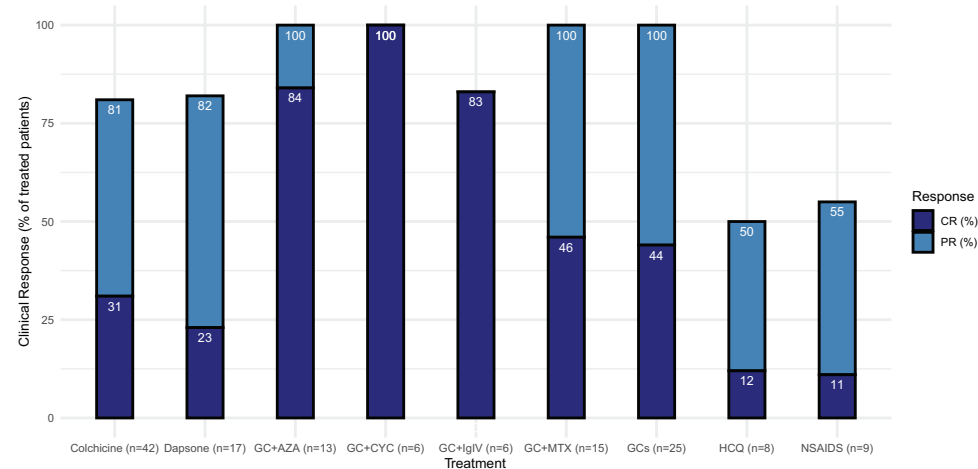
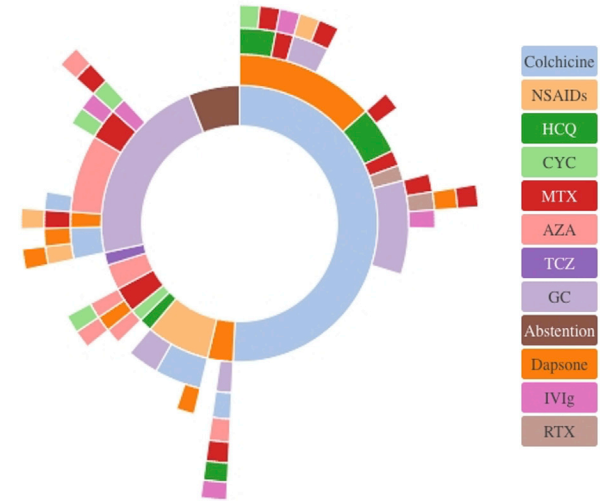
- Single organ vasculitis ?
- Forme localisée de PAN systémique ? Description fréquente de neuropathie ou arthralgie dans le territoire cutané atteint...
- Attention à la PANc du sujet jeune

La PAN cutanée

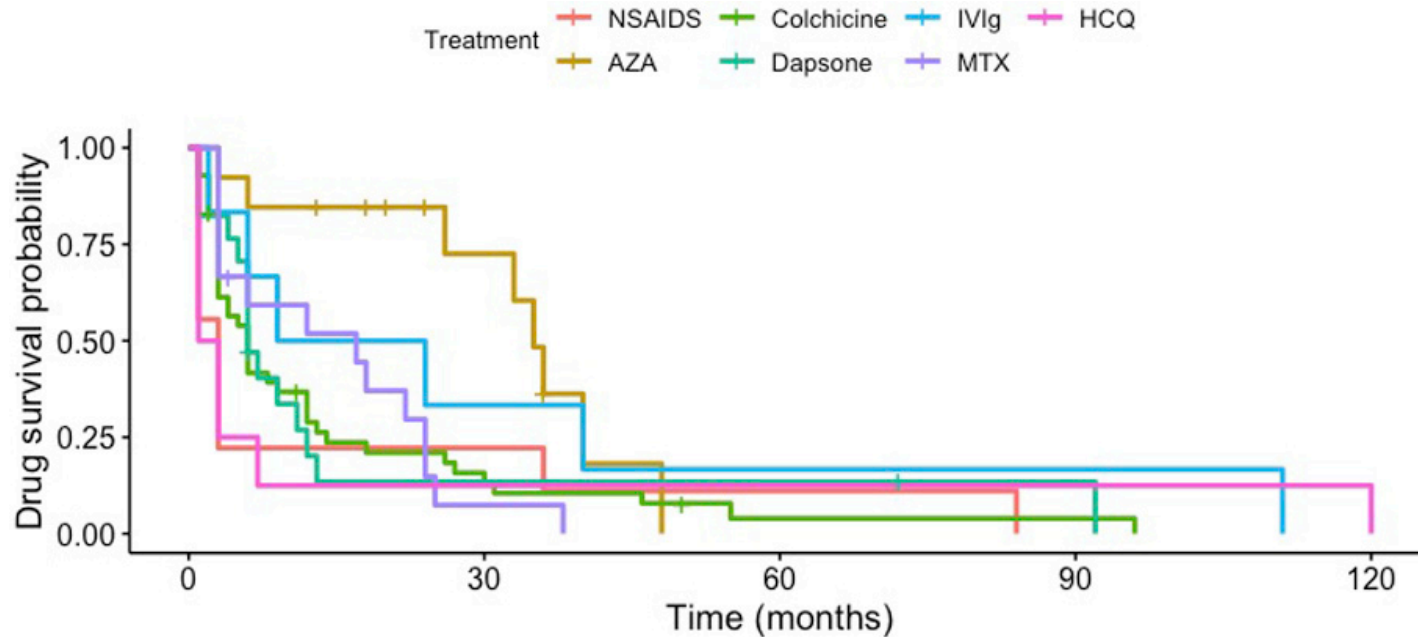
- Cohorte rétrospective de 68 patients

Table I. Clinical characteristics of patients with cPAN who received a second-line treatment versus no treatment or a single therapeutic line (n = 68)

	Second-line treatment (n = 42)	No or single treatment (n = 26)	P value
Age, years, median (IQR)	39 (25-49)	39 (28-56)	.28
Female sex	32 (76)	21 (81)	.76
Fever	8 (19)	0 (0)	.02
Livedo	30 (71)	23 (88)	.13
Nodules	33 (78)	14 (54)	.04
Purpura	10 (24)	2 (8)	.11
Ulcers	7 (17)	4 (15)	.89
Arthralgia	16 (38)	9 (35)	.80
Sensory neuropathy	19 (45)	3 (11)	.007
Baseline CRP level > 5 mg/L	24 (57)	9 (34)	.08



La PAN cutanée



- Essai prospectif actif évaluant 3 stratégies dans les vascularites cutanées (NCT02939573, ARAMIS) : Colchicine, Dapsone, AZA

La PAN cutanée

- Intérêt des IgIV sur la base de quelques cas
- Proposition du tofacitinib par certains

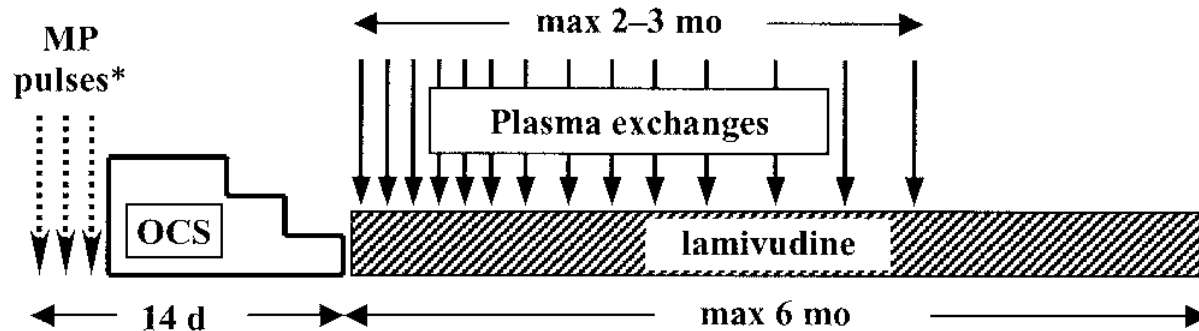


La PAN cutanée

- Il y a une place pour des traitements peu toxiques en première intention
 - Colchicine
 - Dapsone
- L'AZA pourrait avoir un intérêt en traitement de 2^{ème} ligne

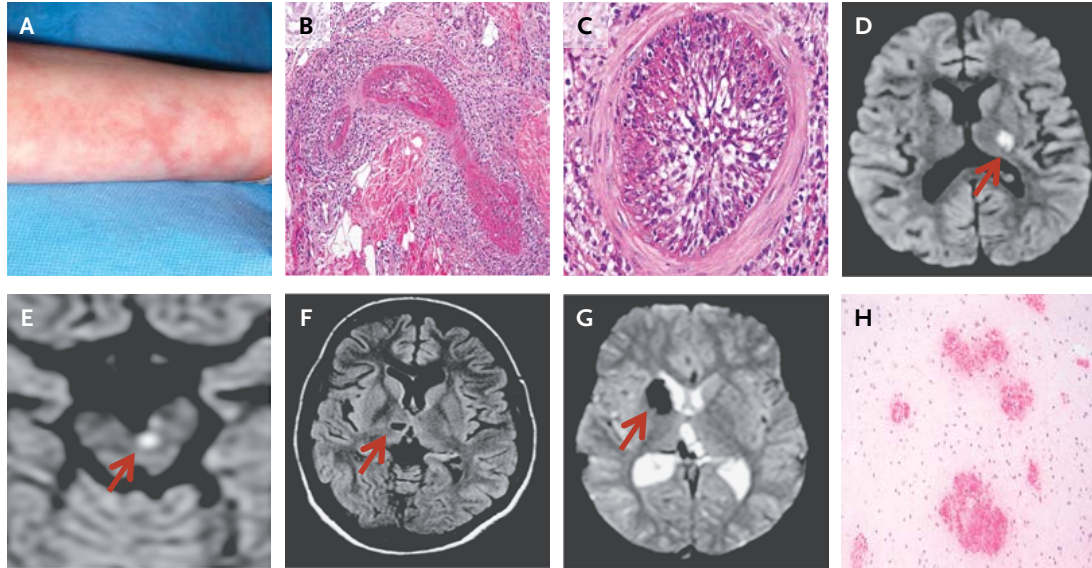
La PAN associée au virus de l'hépatite B

- Une triade thérapeutique :
 - Corticothérapie brève
 - Echanges plasmatiques
 - Traitement anti-viral (Vidarabine ou Interferon ou Lamivudine)



- Association discutable aux IS

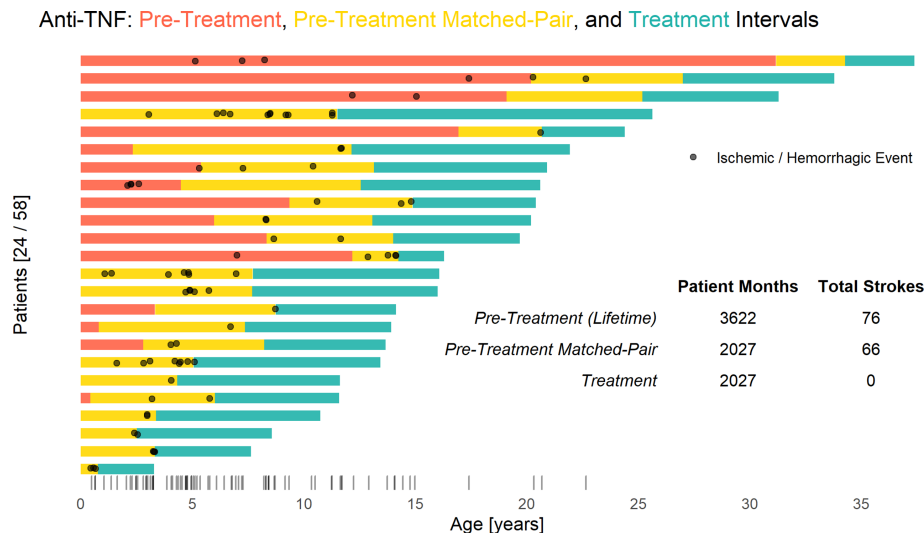
Déficit en DADA-2



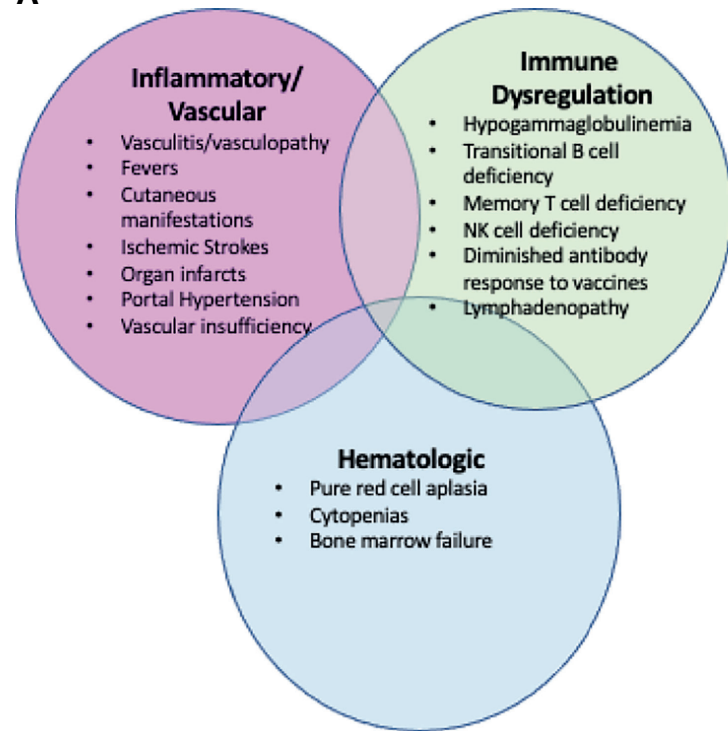
- Peut se présenter sous la forme d'une PAN du sujet jeune
- Associé aussi à des hypogammaglobulinémies
- Erythroblastopénie ou Aplasie médullaire

Déficit en DADA-2

- Cohorte de 60 patients :
 - Manifestations cutanées présentes chez 90 % des patients
 - AVC présent chez 41% de la population



A



Efficacité inconstante sur autres manifestations, place de BMT

VEXAS

(A) Chondritis



Relapsing polychondritis
Auricular chondritis
Nasal chondritis

(B) Dermatologic manifestation



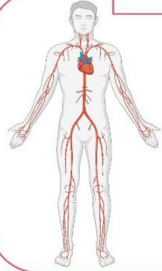
Sweet's syndrome
Erythema, nodule, papule
Erythema nodosum
Neutrophilic dermatosis

(C) Hematologic disorder



Myelodysplastic syndrome
Macrocytic anemia
Multiple myeloma
Monoclonal gammopathy of undetermined significance
Vacuoles in hematopoietic precursors

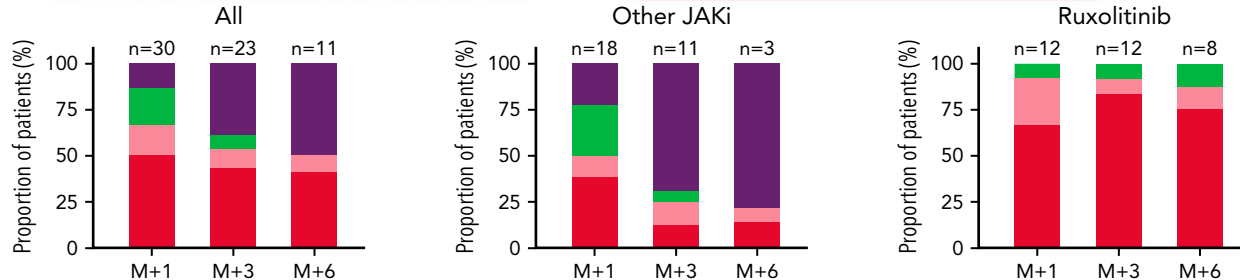
(D) Vasculitis



Large-vessel vasculitis
Giant cell arteritis
Medium-vessel vasculitis
Polyarteritis nodosa
Small-vessel vasculitis
Leukocytoclastic vasculitis
Immunoglobulin A vasculitis
ANCA-associated vasculitis

- Quelques cas rapportés de PAN
- Approche incluant :
 - JAKi
 - Inhibiteurs d'IL-6

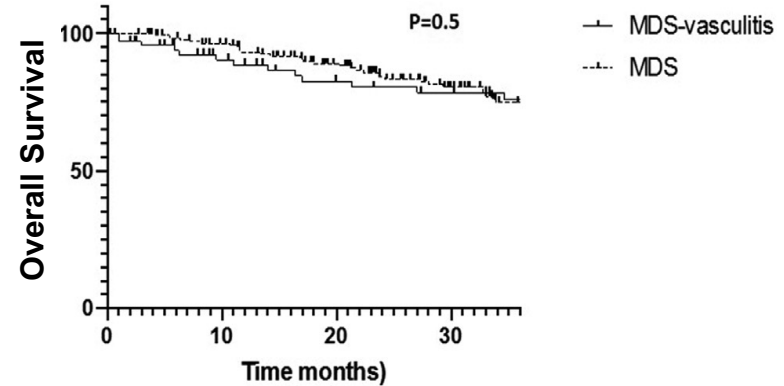
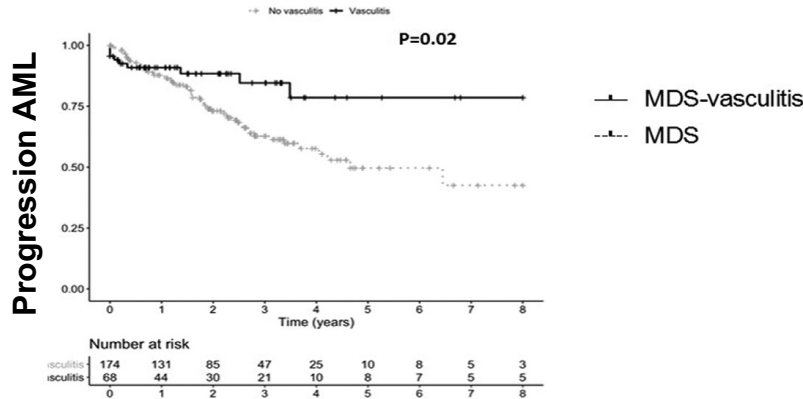
A



Watanabe et al. Frontiers Medicine 2022
Heiblig et al. Blood 2023
Georgin-Lavialle et al. British journal Dermatology 2022

PAN satellite des SMD/LMMC

- 70 cas de vascularites associés à des SMD/LMMC
- La PAN est rarement la manifestation clinique (6 cas seulement)
- Ordre du diagnostic vascularite/SMD variable



- Intérêt de l'Azacytidine ? Efficacité chez 47 % des patients

PAN associée à la FMF

- 10 patients seulement. Diagnostic de la PAN à l'âge adulte
- Fréquemment peau mais également hématome péri-rénaux, multinévrite, signes systémiques

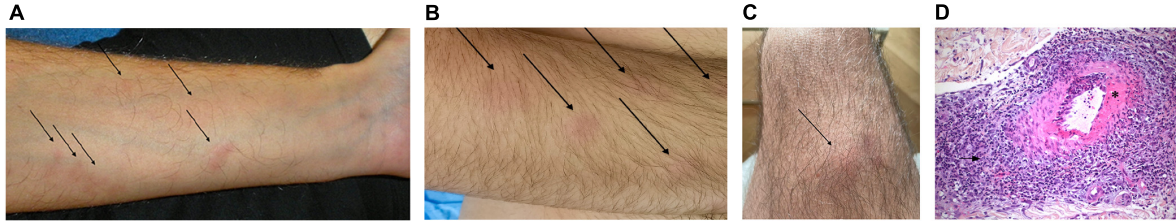


FIGURE 4

- Traitement par CTC mais quelques patients traités 3/10 ont reçu de l'anakinra avec une bonne efficacité

Conclusion

- La PAN, importance de distinguer les différentes présentations cliniques. Stratégie toujours guidée par le FFS
- PAN primitive avec ou sans HBV en décroissance
- Formes secondaires prennent le pas
- Le schéma thérapeutique proposé est très variable selon la nosologie

Merci pour votre attention