



Protocole de diagnostic et de soins 2025 pour la prise en charge de la GPA et PAM

Benjamin Terrier

Médecine Interne

Centre de Référence Maladies Auto-immunes Rares

Hôpital Cochin, Paris, France



GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

Liens d'intérêt

- **Boards** : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, CSL Vifor, Novartis
- **Conférences** : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, Pfizer, CSL Vifor, Novartis
- **Frais de déplacement/congrès** : AstraZeneca, GlaxoSmithKline, CSL Vifor

Historique des PNDs sur les vascularites

Ciblant les vascularites
nécrosantes systémiques

Coordonné par le Pr Loïc Guillevin
et le Dr Christian Pagnoux

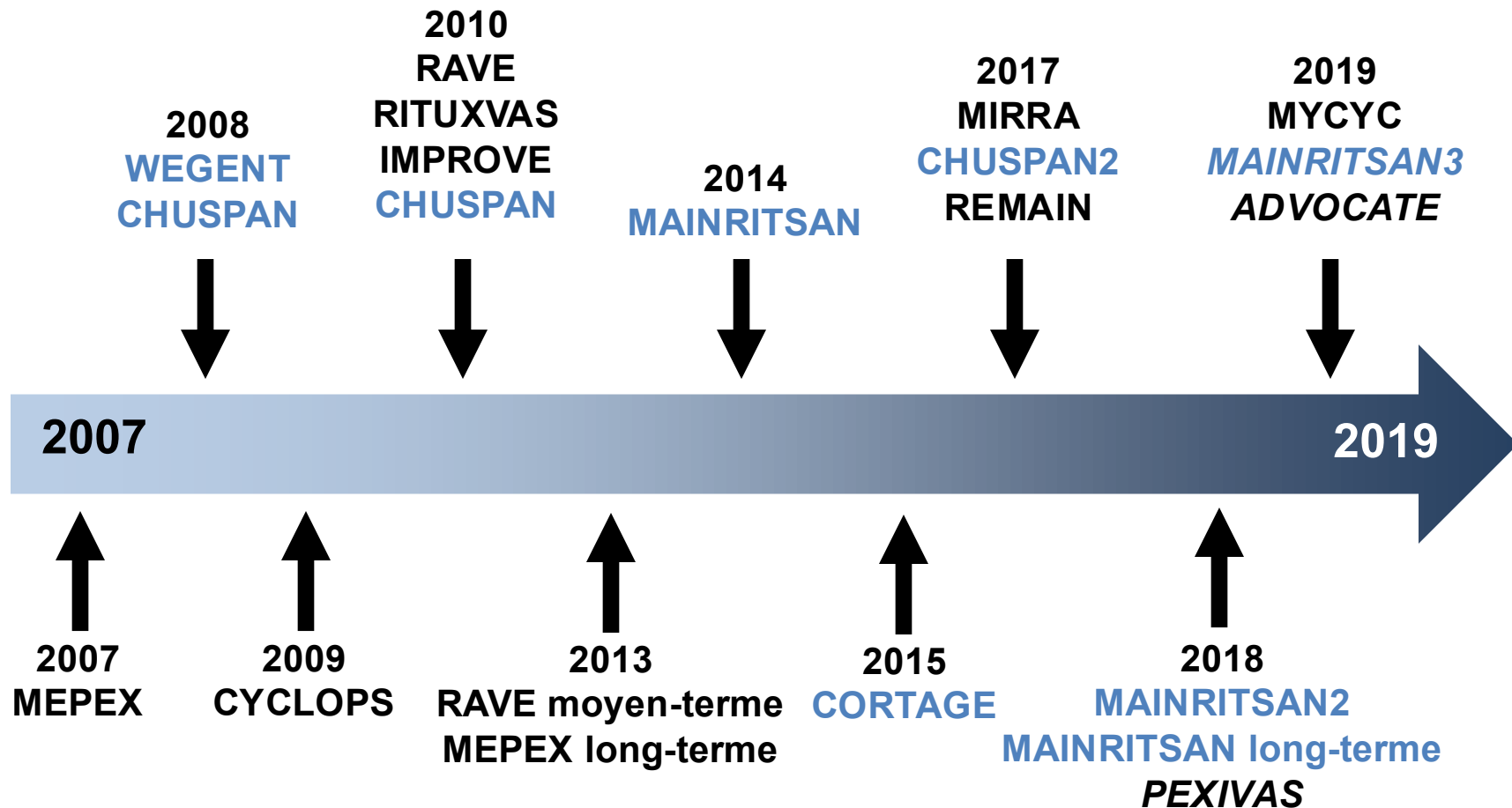
Publié en Novembre 2007

VASCULARITES NÉCROSANTES SYSTÉMIQUES

Protocole national de diagnostic et de soins

Novembre 2007

Evolutions thérapeutiques de 2007 à 2019



Historique des PNDS sur les vascularites

Actualisation du PNDS en 2019

Protocole National de Diagnostic et de Soins

**Vascularites nécrosantes systémiques
(périartérite noueuse et vascularites
associées aux ANCA)**



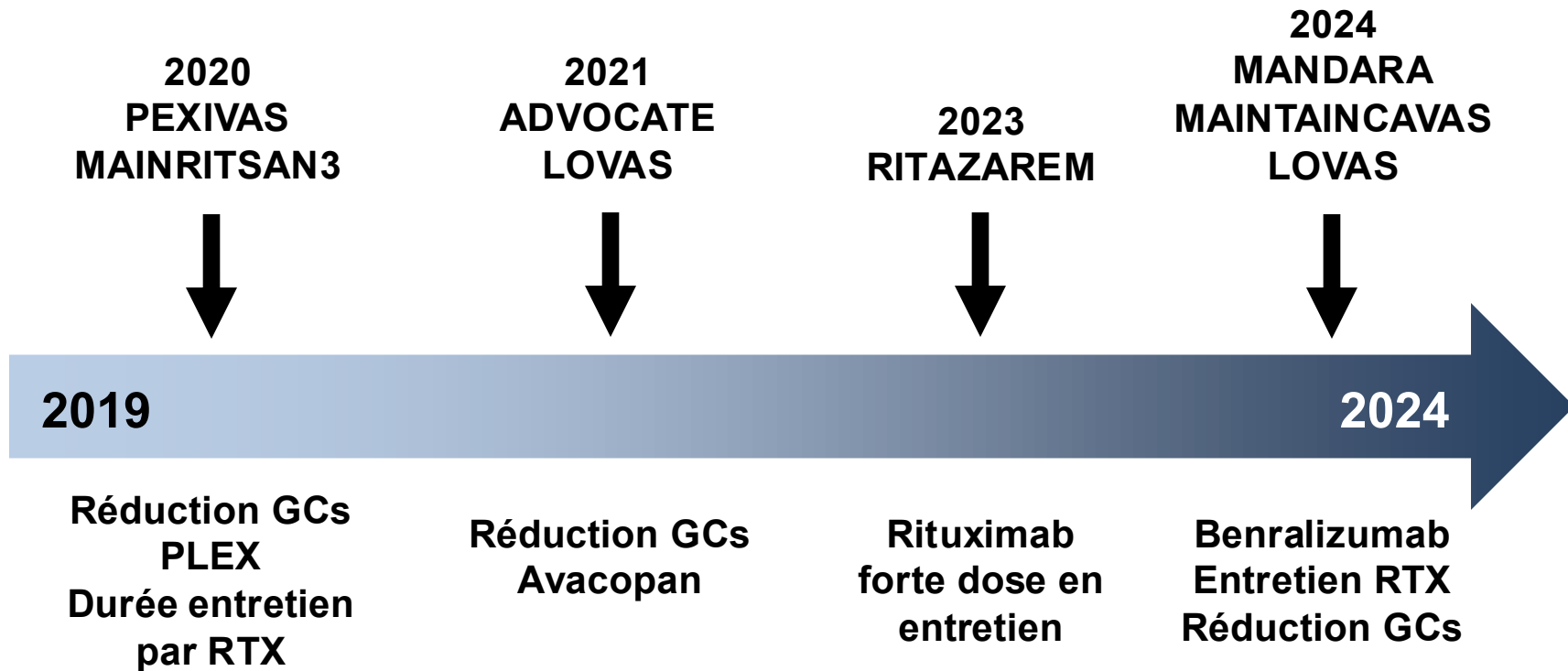
Ce PNDS a été
actualisé sous la
coordination des :

Pr Benjamin TERRIER
Pr Loïc GUILLEVIN

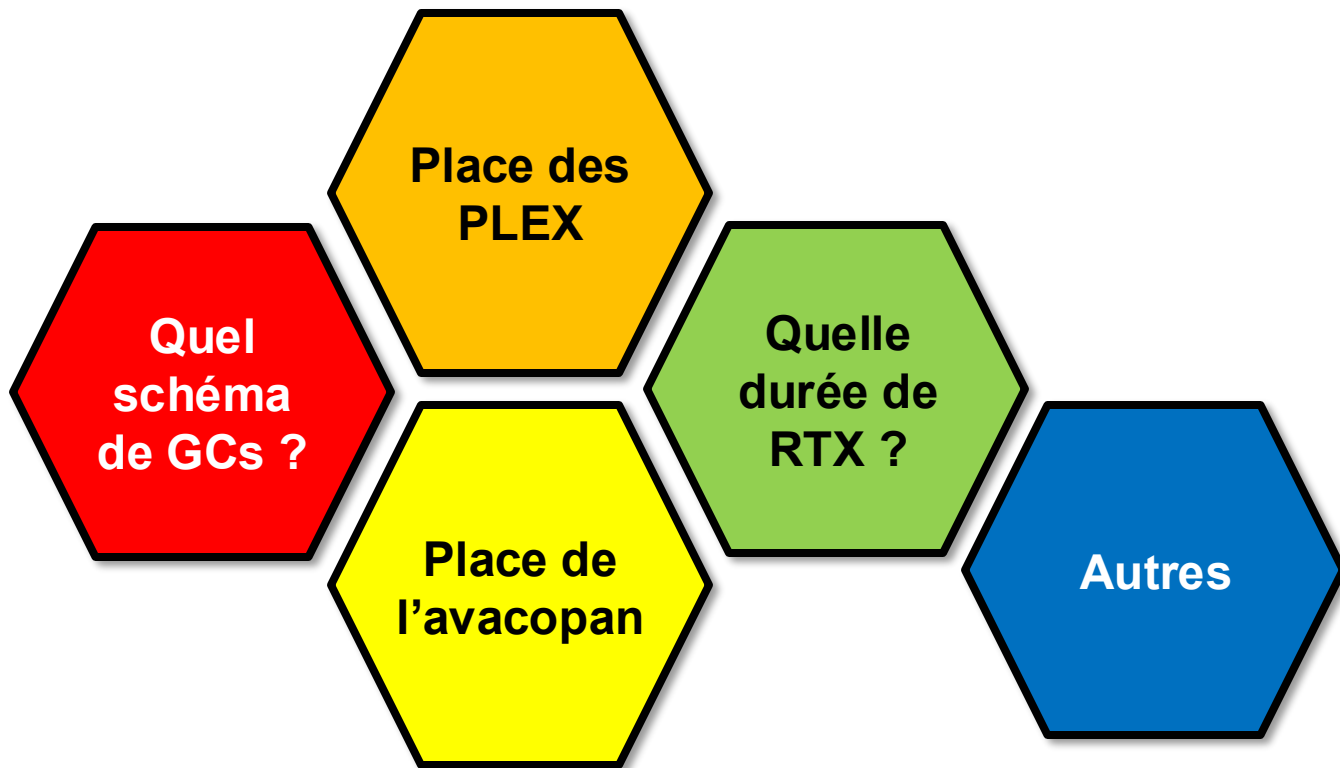
Sous l'égide du
Groupe Français d'Etude
des Vascularites

Et de la
Filière des maladies
auto-immunes et
auto-inflammatoires rares

Evolution thérapeutiques depuis 2019



Actualisation nécessaire suite aux essais randomisés récents



Organisation de l'actualisation

Coordination de l'actualisation du PNDS

Conseil d'administration GFEV

Anne-Claire Billet

Bernard Bonnotte

Divi Cornec

Alexandre Karras

Luc Mouthon

Xavier Puéchal

Grégory Pugnet

Thomas Quemeneur

Maxime Samson

Benjamin Terrier

Identification des questions prioritaires



Groupes de 3 à 4 rédacteurs

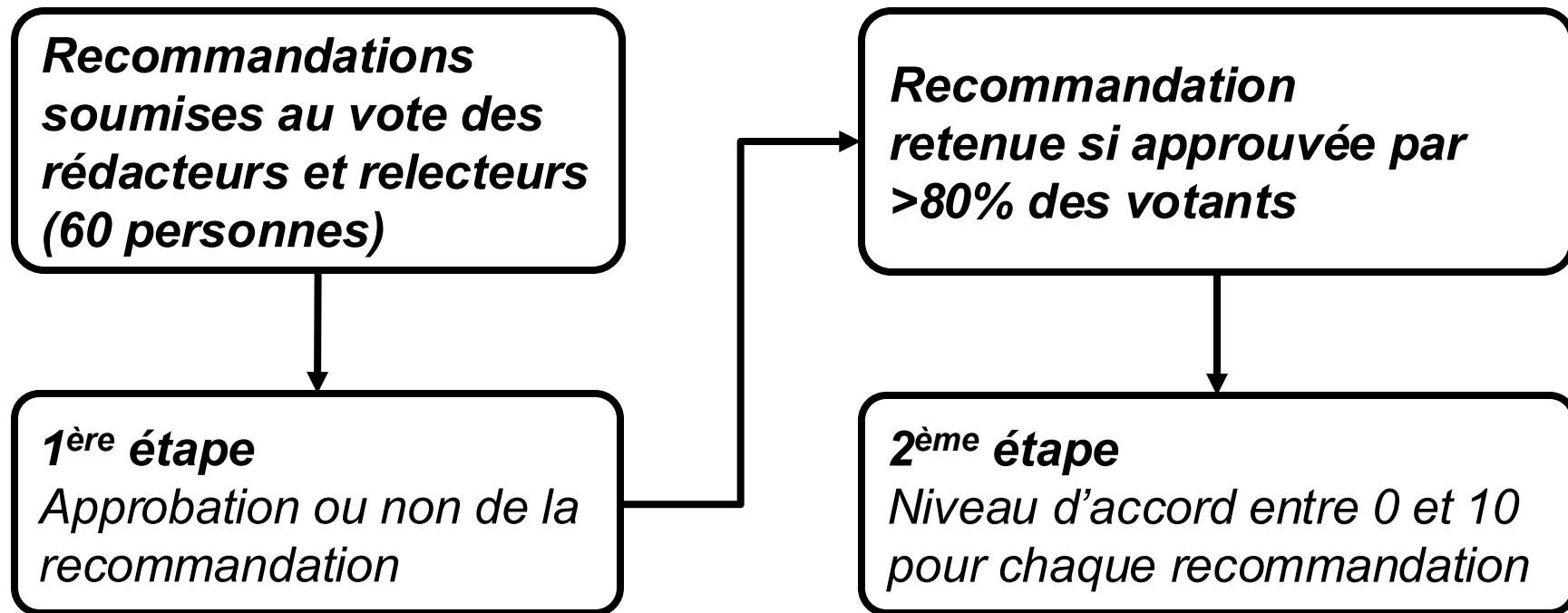


Recommandations



Relecture des recommandations

Processus de validation des recommandations



Processus de validation des recommandations

Recommandation « X »

Pourcentage d'approbation : 80 à 100%

Niveau d'accord (*level of agreement*) : note de 0 à 10

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

Place de la rémission clinico-sérologique

Absence de rémission sérologique (re-positivation, persistance, ou élévation du titre des ANCA) associée à une augmentation du risque de rechute

D'autant plus vrai qu'il s'agit de patients avec ANCA-PR3 ou présentant une atteinte rénale initiale

Si l'évolution des ANCA ne semble pas à ce jour devoir à elle seule guider les traitements (aucun essai « treat-to-target » répondant à cette question), elle doit au minimum amener à adapter la surveillance

Place du RTX et du CYC au cours des VAA

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
Chez les patients atteints de PAM sévère ou de GPA systémique, il est recommandé de recourir au rituximab ou au cyclophosphamide en traitement d'induction	96,4	9,3 ± 1,0
Chez les patients atteints de PAM sans facteur de sévérité, un traitement d'induction par une corticothérapie seule peut être envisagé en première intention. L'ajout du RTX peut être proposé, en particulier si une épargne cortisonique est recherchée	98,1	8,6 ± 1,4

Recommandations de l'EULAR 2022

Pour induire la rémission chez les patients atteints d'une GPA ou PAM au diagnostic ou en rechute avec atteinte d'organes ou la mise en jeu du pronostic vital, nous recommandons un traitement associant des GCs et soit du RTX, soit du CYC

Pour induire la rémission chez les patients atteints de GPA ou de PAM **sans mise en jeu du pronostic d'organes ou vital**, un **traitement par GCs et RTX est recommandé**
Le MTX ou le MMF peuvent être envisagés comme alternatives au RTX

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

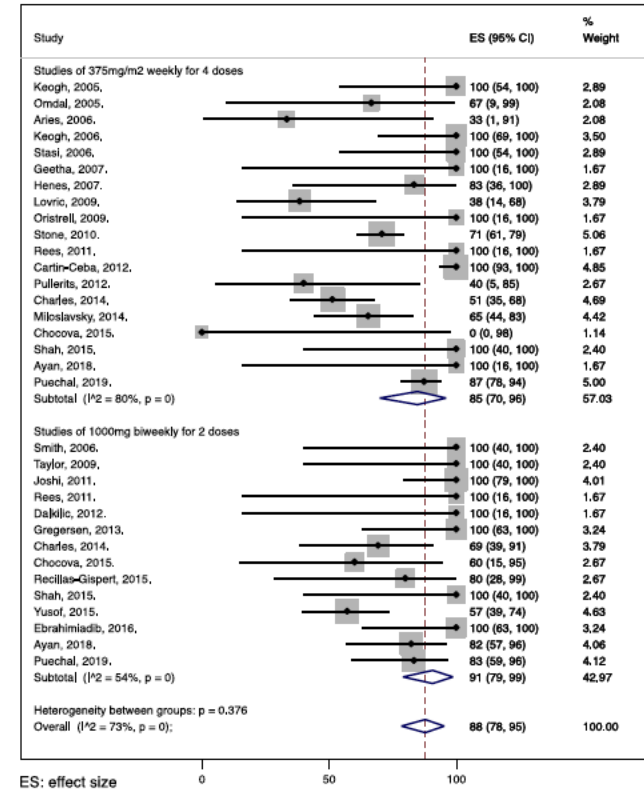
Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
<p>Il est recommandé de recourir au RTX plutôt qu'au CYC :</p> <ul style="list-style-type: none">· chez les patients atteints de VAA en rechute,· chez les femmes en période d'activité génitale, les enfants, les adolescents ou les personnes âgées,· en cas de positivité des ANCA-PR3 ou de GPA, ou en cas de nécessité d'obtenir une épargne cortisonique.	86,3	8,8 ± 1,5

Utilisation du RTX

Le RTX peut être administré en traitement d'induction sous forme de 4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² ou de 2 perfusions de 1 g à 14 jours d'intervalle

Méta-analyse sur 506 patients ne retrouvant aucune différence significative entre le schéma à 4 et 2 doses, avec un taux de rémission complète de 85% et 91%

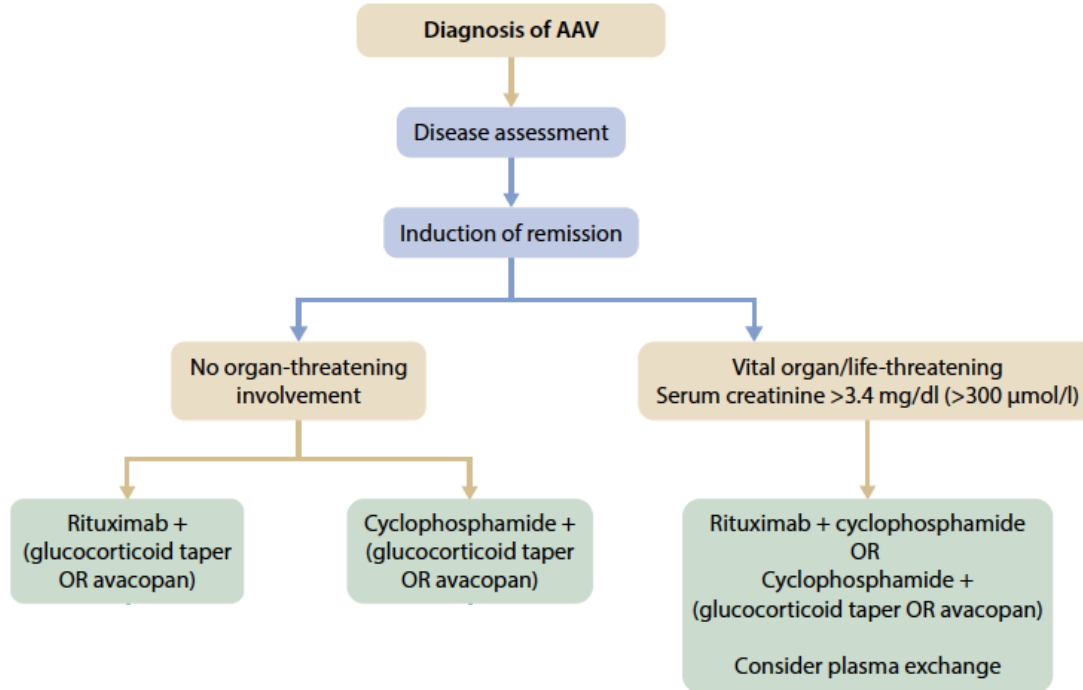
A 6 mois, les 2 stratégies étaient associées à une posologie de GCs identique, un taux d'infections similaire et de décès comparable



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

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
<p>Il est recommandé de recourir au CYC plutôt qu'au RTX en cas de manifestations mettant en jeu le pronostic vital à court terme :</p> <ul style="list-style-type: none">· hémorragie alvéolaire sous ventilation mécanique,· atteinte rénale sévère au diagnostic avec créatininémie > 354 µmol/L <p>Une combinaison de CYC et RTX peut aussi être envisagée chez ces patients pour limiter les doses de CYC.</p>	96,2	8,8 ± 1,4

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



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



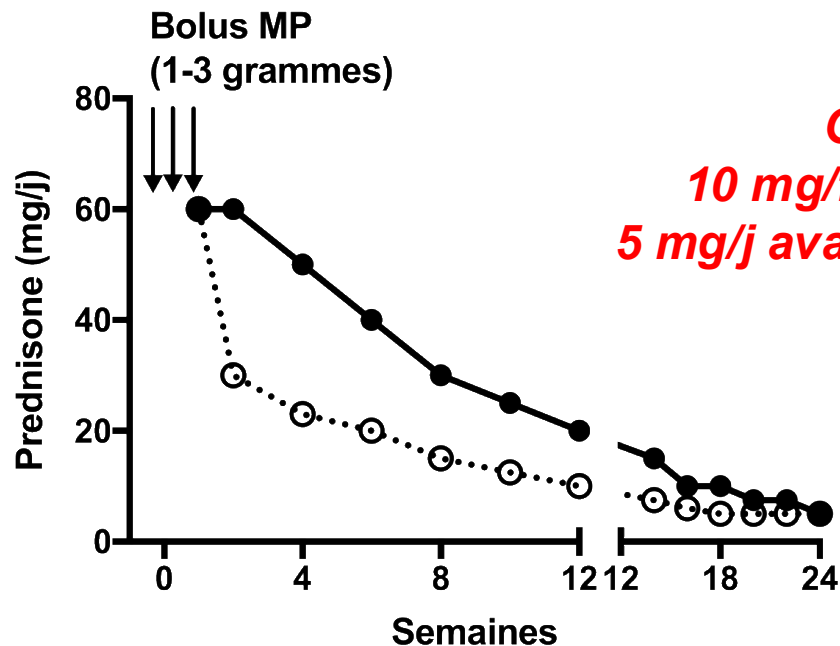
Rituximab preferred	Cyclophosphamide preferred
<ul style="list-style-type: none">• Children and adolescents• Premenopausal women and men concerned about their fertility• Frail older adults• Glucocorticoid-sparing especially important• Relapsing disease• PR3-ANCA disease	<ul style="list-style-type: none">• Rituximab difficult to access• Severe GN (SCr >4 mg/dl [354 µmol/l]), combination of 2 intravenous pulses of cyclophosphamide with rituximab can be considered

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
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

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh M et al, N Engl J Med, 2020



Week	'Reduced-corticosteroid dose' in PEXIVAS trial		
	<50 kg	50–75 kg	>75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12.5	15	20
9–10	10	12.5	15
11–12	7.5	10	12.5
13–14	6	7.5	10
15–16	5	5	7.5
17–18	5	5	7.5
19–20	5	5	5
21–22	5	5	5
23–52	5	5	5
>52	Investigators' local practice		

Schéma de glucocorticoïdes

EULAR 2022

Pour l'induction de la rémission d'une GPA/MPA, nous recommandons un traitement par GCs oraux à une dose initiale de 50-75 mg de prednisone/jour

Nous recommandons une réduction progressive des GCs jusqu'à une dose de 5 mg/jour après 4-5 mois

KDIGO 2024

Les GCs oraux avec diminution rapide sont préférables à une diminution plus lente.

Après induction par le CYC, la prednisolone orale doit être réduite à une dose de 5 mg/j avant 6 mois.

Après induction par le RTX, la prednisolone peut être supprimée au bout de 6 mois.

Utilisation du schéma à dose réduite de GCs en « vraie vie »

Critère composite

Critère « dur » de PEXIVAS
(Décès et IRCT)

+ impossibilité de baisser les
GCs

+ rechute mineure

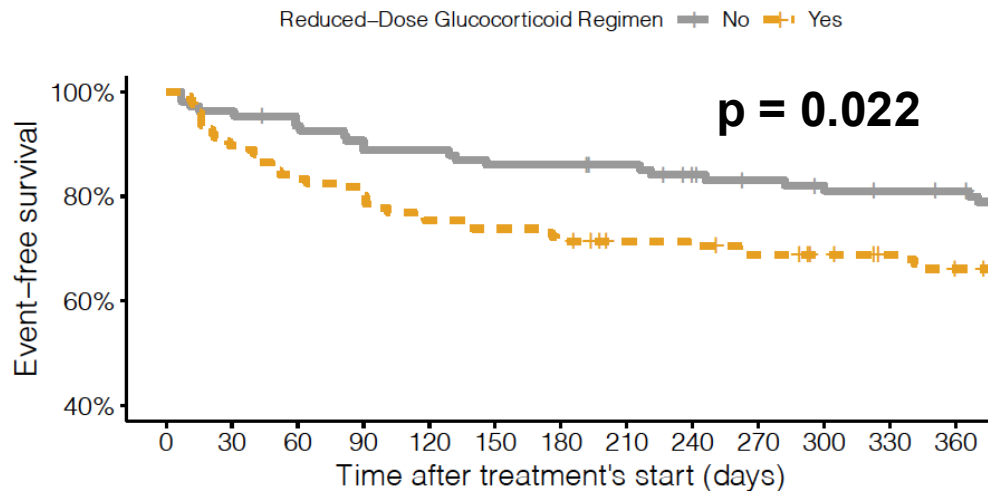
+ rechute majeure

Critère composite associée à :

Dose réduite de GCs

Créatininémie >300 $\mu\text{mol/L}$

Traitement d'induction par rituximab



Utilisation du schéma à dose réduite de GCs en « vraie vie »

Patients recevant la dose réduite de GCs

SCr > 300 µmol/L associé à un taux plus élevé de survenue du critère d'évaluation principal (aHR 3,02; IC95% 1,28-7,11)

Patients traités par RTX

Patients recevant la dose réduite plus susceptibles d'atteindre le critère d'évaluation principal (aHR 2,36; IC95% 1,18-4,71)

Patients recevant la dose réduite (aHR 3,45; IC95% 1,07-11,17) et ceux présentant un SCr > 300 µmol/L (aHR 9,26; IC95% 2,84-30,17) plus à risque de décéder ou de présenter une IRT



Vigilance accrue requise lors de l'utilisation du schéma à dose réduite chez :

- Patients recevant du RTX en induction
- Patients avec insuffisance rénale sévère initiale (créatininémie > 300 µmol/L)

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

Place des échanges plasmatiques

EULAR

Envisager l'utilisation des PLEX pour les patients ayant une créatinine $>300 \mu\text{mol/L}$ associée à une glomérulonéphrite active et en cas d'anticorps anti-MBG.

L'utilisation systématique des PLEX pour traiter les hémorragies alvéolaires diffuses n'est pas recommandée.

KDIGO

Envisager les PLEX pour les patients dont la créatinine sérique est $>300 \mu\text{mol/L}$, les patients nécessitant une dialyse ou dont la créatinine augmente rapidement, et **les patients présentant une hémorragie alvéolaire diffuse et une hypoxémie.**

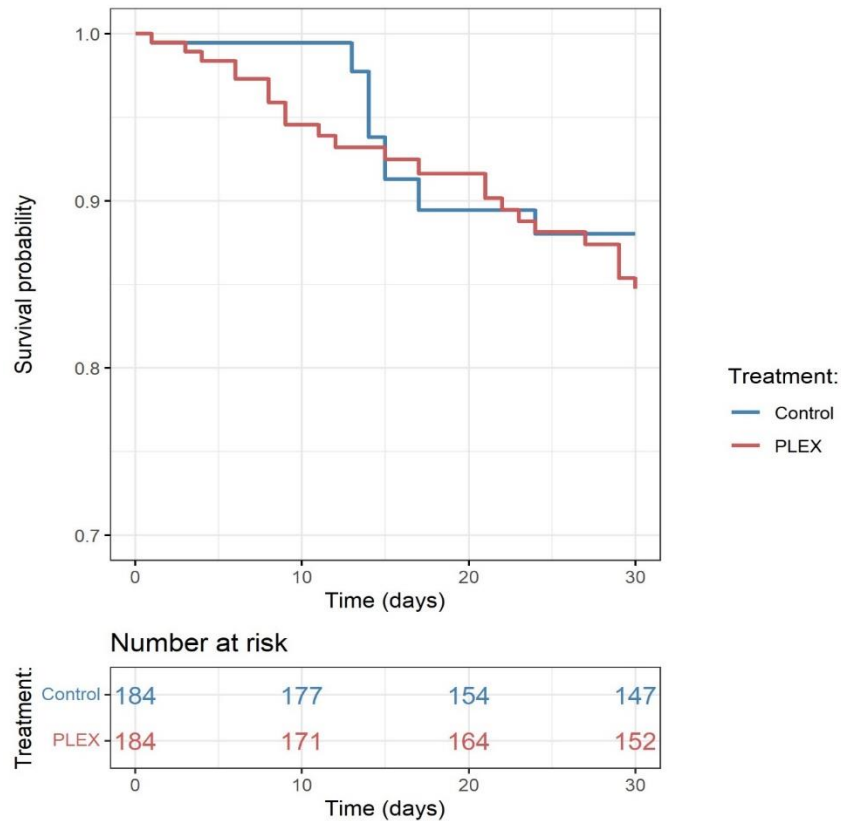
Place des échanges plasmatiques dans les HIA

Étude multicentrique rétrospective analysant l'impact des PLEX sur la mortalité à 30 jours après admission en réanimation pour les HIA sévères associées aux VAA

Emulation d'un essai cible

184 patients inclus (âge médian 66 ans, 53,3% ANCA-MPO), PLEX chez 78,3%

À 30 jours, survie 85% dans le groupe PLEX et 88% dans le groupe sans PLEX, sans différence sur la mortalité (HR 1,23 ; IC 95 % 0,57-3,89)



Éléments à prendre en compte pour la décision

En faveur des PLEX	En défaveur des PLEX
PLEX possibles sur VVP	PLEX uniquement possibles sur VVC (a fortiori sur cathéter fémoral)
Faible risque infectieux	Haut risque infectieux (terrain, intubation)
Absence d'amélioration malgré corticothérapie	Pas de recul sur l'efficacité de la corticothérapie
Fonction rénale se dégradant rapidement	Fonction rénale stable ou sans recul

Place de l'avacopan

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 DFG _e <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/jour et de viser un sevrage en 4 semaines	96,4	9,3 ± 1,0

Place de l'avacopan

EULAR 2022

L'avacopan en association avec le RTX ou le CYC peut être envisagé pour l'induction d'une rémission dans le cadre **d'une stratégie de réduction substantielle de l'exposition aux glucocorticoïdes.**

KDIGO 2024

L'avacopan peut être utilisé comme alternative aux glucocorticoïdes. Les **patients présentant un risque accru de toxicité des glucocorticoïdes** sont susceptibles de tirer le plus grand bénéfice de l'avacopan.

Les patients dont le DFG est faible peuvent bénéficier d'une plus grande récupération du DFG.

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

Durée et modalités du traitement d'entretien

Baseline factors

- Diagnosis of granulomatosis with polyangiitis
- PR3-ANCA subgroups
- Higher serum creatinine
- More extensive disease
- Ear, nose, and throat involvement

Factors after diagnosis

- History of relapse
- ANCA positive at the end of treatment
- Rise in ANCA

Treatment factors

- Lower cyclophosphamide exposure
- Immunosuppressive withdrawal
- Glucocorticoid withdrawal

Recommandations sur la néphroprotection

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
En cas d'atteinte rénale, il est recommandé d'obtenir une pression artérielle <130/80 mmHg avant 65 ans ou <140/90 après 65 ans , en privilégiant en première intention l'utilisation d'une association IEC ou ARA2 avec un inhibiteur calcique ou un diurétique thiazidique. Une limitation de la consommation de sel à <5 g/jour est recommandée chez tous les patients	96,2	9,2 ± 1,3
En cas de MRC avec un DFG <60 mL/min/1,73 m ² , un apport protéique de 0,8 g/kg/j est recommandé. Pour les patients atteints de MRC associée à une albuminurie/créatininurie >30 mg/g, il est recommandé d'introduire un IEC ou un ARA2 à la dose maximale tolérée, puis d'ajouter un iSGLT2 si le DFG est >20 mL/min/1,73m ² et si l'albuminurie reste >200 mg/g	95,9	9,4 ± 0,9

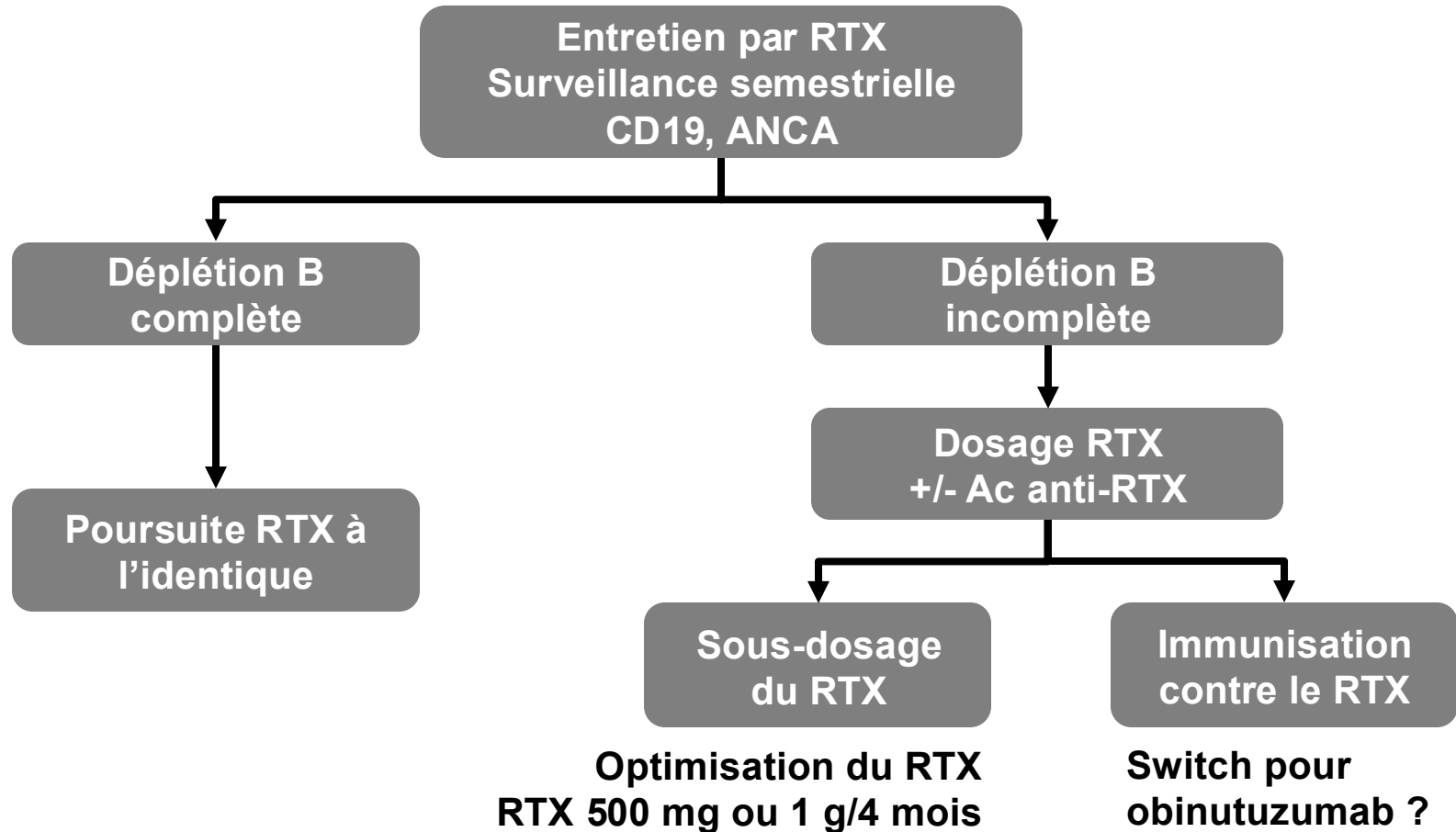
Recommandations chez la personne âgée

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
La prise en charge de la personne âgée (>75 ans) a pour objectif la survie sans rechute associée à la préservation de son autonomie.	100	9,8 ± 0,6
Chaque évènement majorant le risque de perte d'autonomie, il est recommandé d'intégrer dans la prise en charge la prévention des complications iatrogènes (infections +++), l'adjonction de cotrimoxazole et une surveillance rapprochée des gammaglobulines en cas de traitement par RTX.	100	9,6 ± 0,7
La toxicité des GCs à cet âge incite à une épargne cortisonique et à privilégier le RTX ou de faibles doses de CYC, en association à une corticothérapie à décroissance rapide et/ou à l'avacopan.	96,3	9,3 ± 1,4

Place des biomarqueurs dans le suivi des VAA

Recommandation	% approbation	Niveau d'accord
La surveillance de la CRP est recommandée lors de chaque réévaluation de la vascularite.	100	9,6 ± 1,2
Le dosage des ANCA est souvent réalisée lors du suivi du patient (tous les 3 à 6 mois). Leur évolution, prise isolément, ne doit pas être un élément pour guider le traitement mais peut inciter à rapprocher la surveillance.	100	9,6 ± 0,7
Le dosage des CD19+ est souvent réalisé lors du suivi (tous les 6 mois) chez les patients traités par RTX. Le dosage des CD19+ peut être utile en cas de non-contrôle de la vascularite, leur présence devant faire rechercher soit une immunisation contre le rituximab soit un sous-dosage , et discuter une modification ou une intensification du traitement.	96,5	9,3 ± 1,0

Que faire en cas de mauvaise déplétion B ?



Conclusions sur l'actualisation du PNDS

Intégration des derniers RCTs et des données jugées pertinentes

Méthodologie solide et recommandations voulant répondre aux questions actuelles

Recommandations visant à donner les « grandes lignes » de la prise en charge mais ne pouvant aborder les cas particuliers par manque de données solides

PNDS sur les vascularites à ANCA

Bientôt disponible

La périartérite noueuse fera l'objet
d'un PNDS spécifique

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Vascularites associées aux ANCA



Ce PNDS a été rédigé sous l'égide du :

Groupe Français d'Etude des Vascularites

Et de la

Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R)

Remerciements

Conseil d'administration du GFEV

Anne-Claire Billet
Bernard Bonnotte
Divi Cornec
Alexandre Karras
Luc Mouthon
Xavier Puéchal
Grégory Pugnet
Thomas Quemeneur
Maxime Samson
Benjamin Terrier

Groupe de rédacteurs

Alexandre Karras
Anne-Claire Billet
Antoine Néel
Benjamin Terrier
Benoit Brilland
Bernard Bonnotte
Camille Taille
Candice La Croix
Cécile-Audrey Durel
Divi Cornec
Dominique Chauveau
Emmanuelle Mouchon
Grégoire Couvrat-Devergne
Grégory Pugnet
Jean-Francois Augusto

Laurent Guillemineaut
Loic Guillevin
Luc Mouthon
Maxime Samson
Noémie Jourde-Chiche
Pierre Charles
Sara Thiétart
Stanislas Faguer
Thomas Quemeneur
Vincent Cottin
Xavier Puéchal



Remerciements

Groupe de relecteurs

Alexandra Audemard-Verger
Arnaud Hot
Christian Pagnoux
Christophe Richez
Claire Rigother
Dimitri Titeca-Beauport
Eleonore Bettacchioli
Eric Daugas
Eric Hachulla

Estibaliz Lazaro
François Lifermann
Frédéric Vanderghyest
Hélène Maillard
Hubert De Boysson
Jean-Christophe Lega
Jérémy Keraen
Khalil El Karoui
Ludovic Trefond
Marie Jachiet
Matthieu Groh
Mikael Ebbo
Olivier Moranne
Pascal Chauveau-Jousse
Patrice Cacoub

Paul Legendre
Perrine Smets
Philippe Bonniaud
Philippe Guilpain
Philippe Remy
Rafik Mesbah
Raphaël Darbon
Roderau Outh
Stéphane Jouneau
Thomas Papo
Vincent Audard
Vincent Poindron



GFEV

GRUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES