Que pensez des dernières recommandations sur les vascularites associées aux ANCA

Benjamin Terrier

Médecine Interne

Centre de Référence Maladies Auto-immunes Rares

Hôpital Cochin, Paris, France

Liens d'intérêt

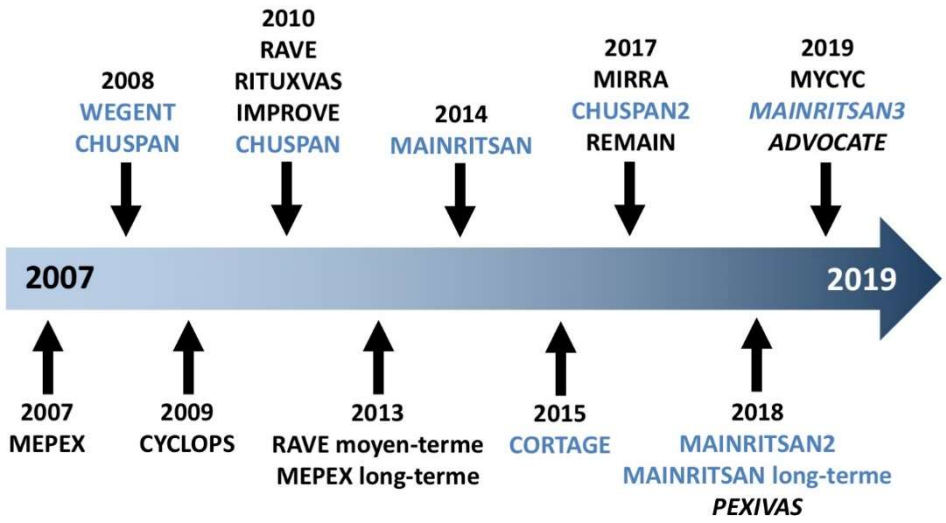
- Boards : Roche, Chugaï, Vifor, LFB, Grifols, AstraZeneca
- Consultations : Roche, Chugaï, LFB, Grifols, GSK, AstraZeneca
- Frais de déplacement/congrès : Roche, LFB, Grifols, Octapharma, GSK, Janssen

Protocole National de Diagnostic et de Soins
Actualisation 2019

- Profondes évolutions dans la prise en charge thérapeutique
- Prise en charge croissante des comorbidités induites par les traitements

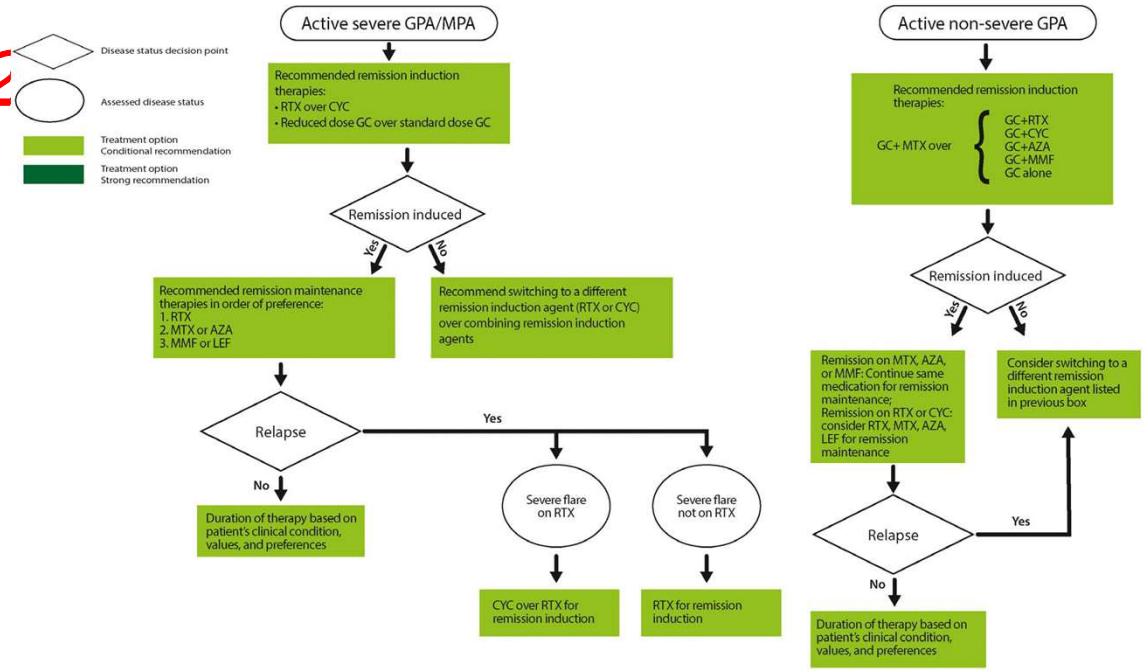
Protocole National de Diagnostic et de Soins
Quelles nouveautés ?

- Actualisation des connaissances scientifiques
- Données fondées sur des preuves (RCTs) +++
- De manière très restreinte, données fondées sur des études rétrospectives et/ou observationnelles



Recommandations de l'American College of Rheumatology

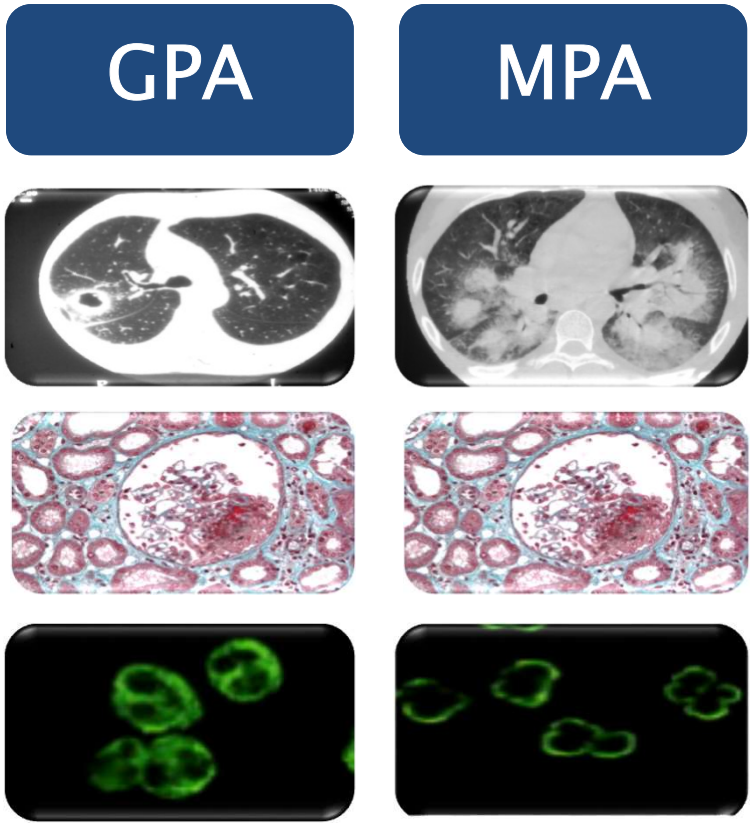
Actualisation 202



Quelles différences avec les recommandations françaises ?

Chung, Arthritis Rheumatol, 2021

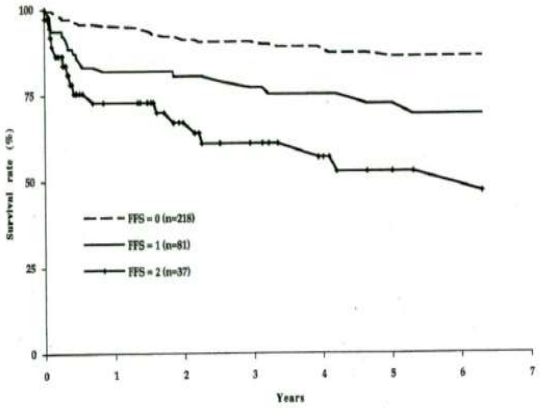
Granulomatose avec polyangéite
Polyangéite microscopique



Quelle place pour le Five Factor Score ?

Facteurs pronostiques

Protéinurie >1 g/j
Créatinine >140 µmol/l
Atteinte digestive
Atteinte cardiaque
Atteinte SNC



Guillevin, Medicine, 2011
Guillevin, Medicine, 1996

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

cours de la GPA et PAM pour adapter la

Quelle place pour le Five Factor Score ?

- Hémorragies alvéolaires pouvant être graves et responsables de détresse respiratoire engageant le pronostic vital
- **Elles ne sont cependant pas associées du point de vue statistique à une surmortalité dans les études pronostiques**, en partie car elles sont souvent associées à une GNRP et leur impact pronostique est alors « effacé » par l'atteinte rénale
- Décision d'utilisation de la notion de maladie « sévère » et « non sévère », car le FFS définit les paramètres impactant la survie globale et non pas le pronostic fonctionnel de certaines atteintes

Quelle prise en charge en induction ?

GPA ou PAM active, en poussée initiale ou en rechute (BVAS ≥3)

↓

Corticothérapie orale (± bolus)
+ Traitement immunosuppresseur :
- Systématique en cas de GPA
- Si maladie sévère en cas de PAM

↓

Si GPA (dans tous les cas) ou PAM (si maladie sévère), discuter le choix du traitement immunosuppresseur

Quelle place pour le CYC, le RTX et le MTX ?

GPA ou PAM active, en poussée initiale ou en rechute (BVAS ≥3)

CYC

Préférentiellement si:

- Présence d'anti-MBG
- HIA grave
- IRA rapidement progressive avec une créatininémie >350 µmol/L
- Situations d'échec ou de réponse incomplète au rituximab
- Formes à prédominance granulomateuse menaçant le

RTX

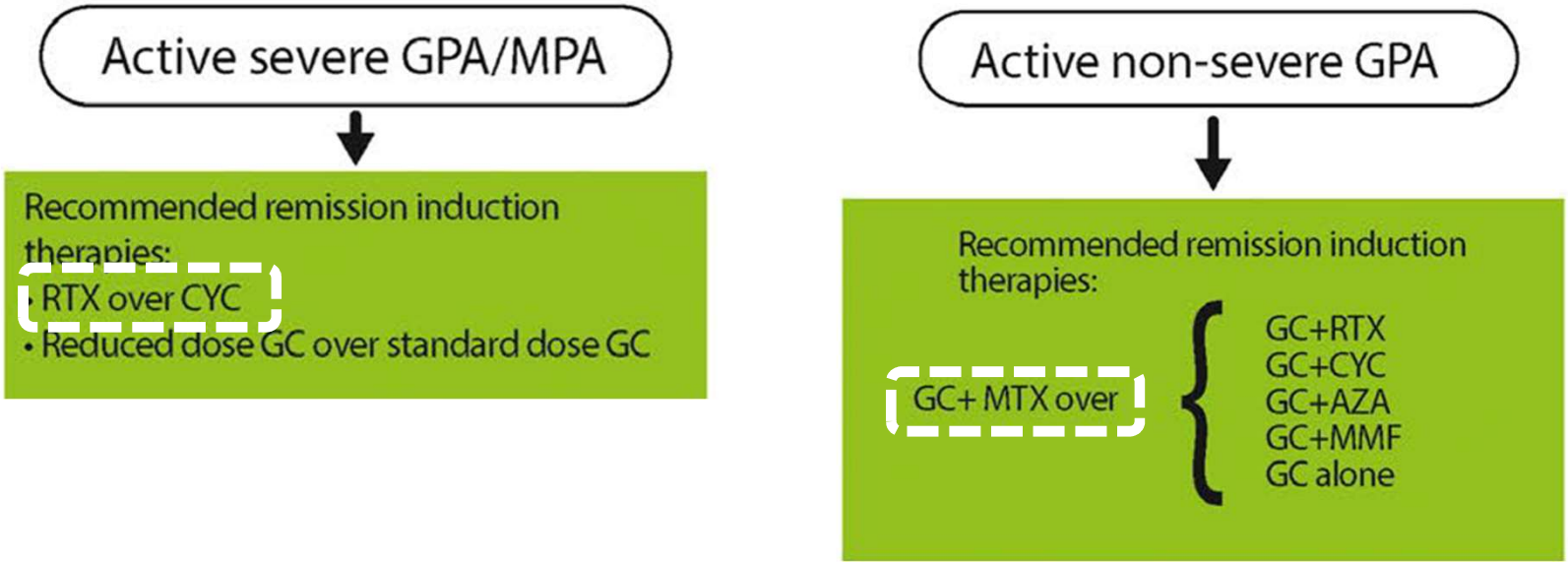
Préférentiellement si:

- Patients en rechute et/ou ayant déjà reçu au moins 1 cycle de CYC
- Situations d'échec ou de réponse incomplète au CYC
- Femmes en âge de procréer
- Enfants et adolescents

MTX

Possible en cas d'atteinte rhino-sinusienne et/ou sténoses sous-glottiques asymptomatiques peu sévères de GPA, sans

Recommandations de l'ACR 2021
Traitement d'induction



Chung, Arthritis Rheumatol, 2021

Quel schéma de rituximab en induction ?

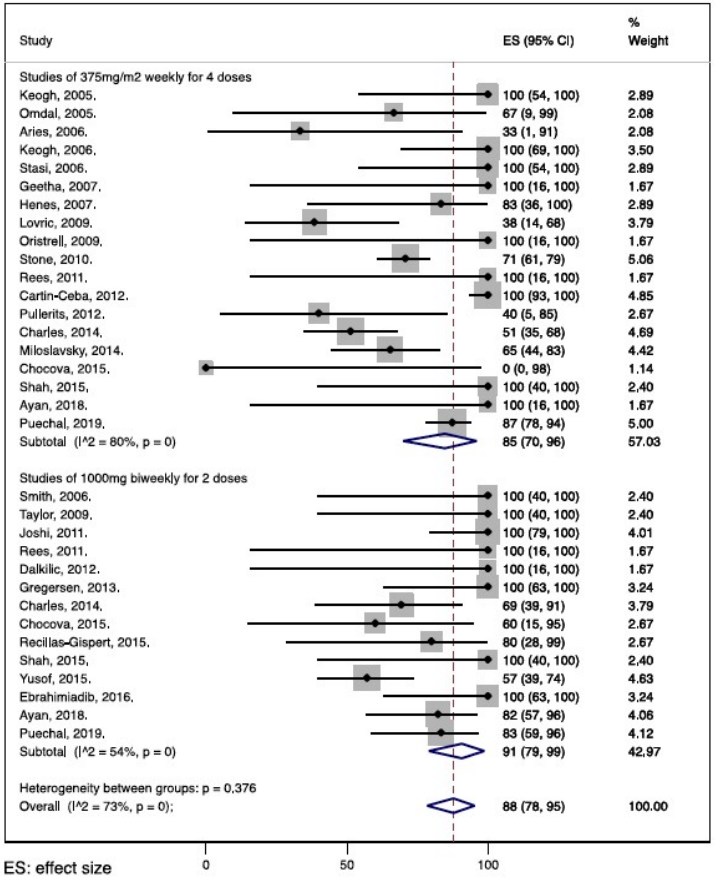
- Essai RAVE publié en 2010 a permis d'obtenir l'AMM pour le rituximab en traitement d'induction de la rémission au cours de la GPA et la PAM à la **dose de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines consécutives**

- Certains centres utilisent le schéma du rituximab utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (2 perfusions d'1 g à 15 jours d'intervalle)

- Etudes rétrospectives suggérant une efficacité comparable au schéma comprenant 4 injections mais **schéma à 2 perfusions non validé**

Quel schéma de rituximab en induction ?

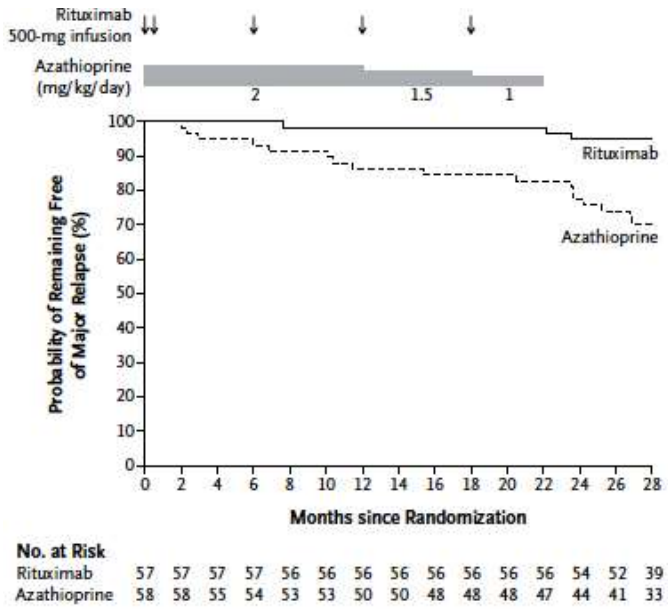
- Comparaison de l'efficacité et la tolérance du schéma d'induction à 4 injections versus celui à 2 injections
- Revue systématique et méta-analyse de 27 études, incluant 506 patients (361 avec 4 injections et 145 avec 2 injections)
- Efficacité comparable
- Mortalité et taux d'infections sévères comparables



Bénard, ACR Open Rheumatol, 2021

Quelle prise en charge en entretien ?

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis



Guillevin, NEJM, 2014

FDA Updates Rituximab Label, Removing Warning About Retreatment

OCTOBER 19, 2018

The US Food and Drug Administration (FDA) has approved a label update for rituximab (Rituxan) for added information about follow-up treatment for adult patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis who have achieved disease control with induction treatment. The update removed a precaution about the safety and efficacy of retreatment with rituximab that had previously been in place.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

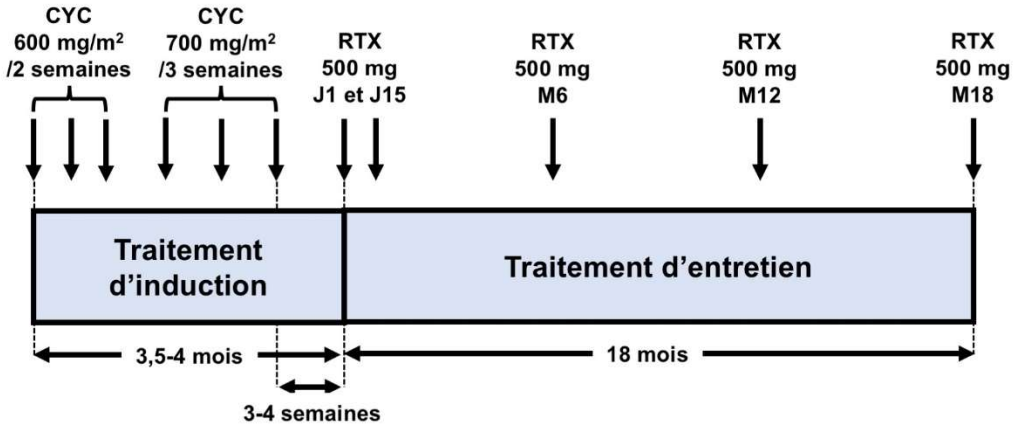
On 15 November 2018, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a change to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product MabThera. The marketing authorisation holder for this medicinal product is Roche Registration GmbH.

The CHMP adopted an extension to an existing indication as follows:[1]

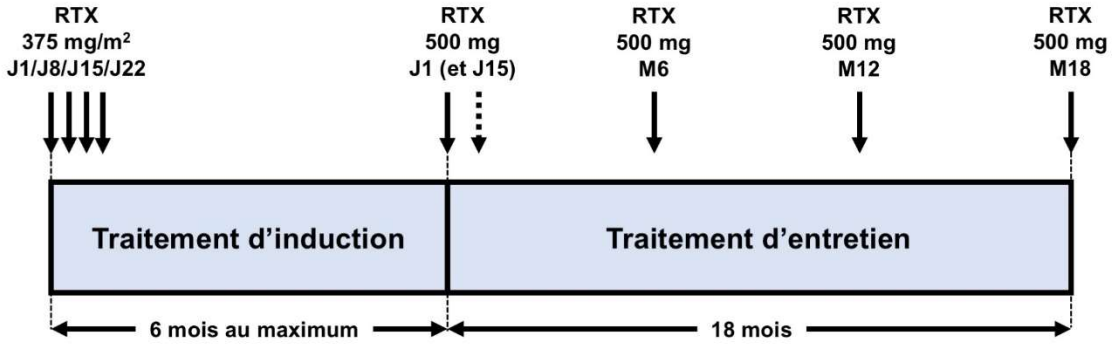
> "Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis
>
> MabThera, in combination with glucocorticoids, is indicated for the ~~induction of remission in~~ **treatment of** adult patients with severe, active granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)."

Quelle prise en charge en entretien ?

Induction par cyclophosphamide et entretien par rituximab



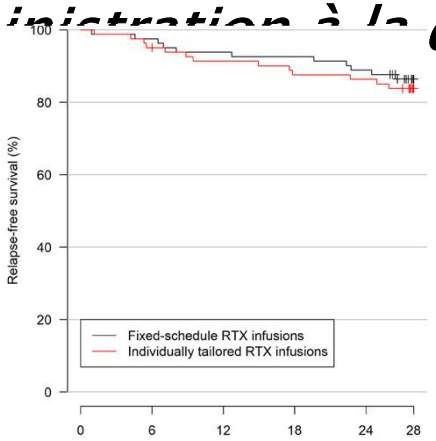
Induction et entretien par rituximab



es, Ann Rheum Dis, 2018
Guillevin, NEJM, 2014

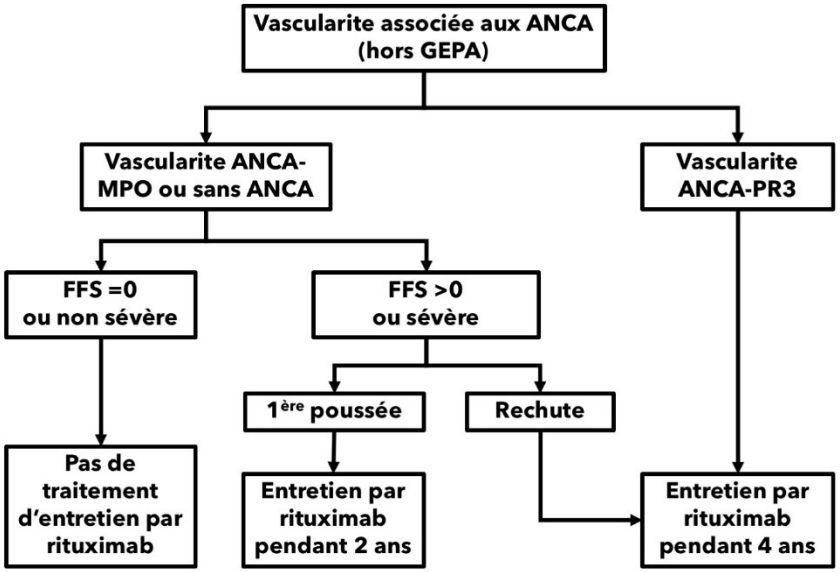
Quelle schéma et durée de traitement d'entretien ?

Administration systématique versus administration à la demande ?



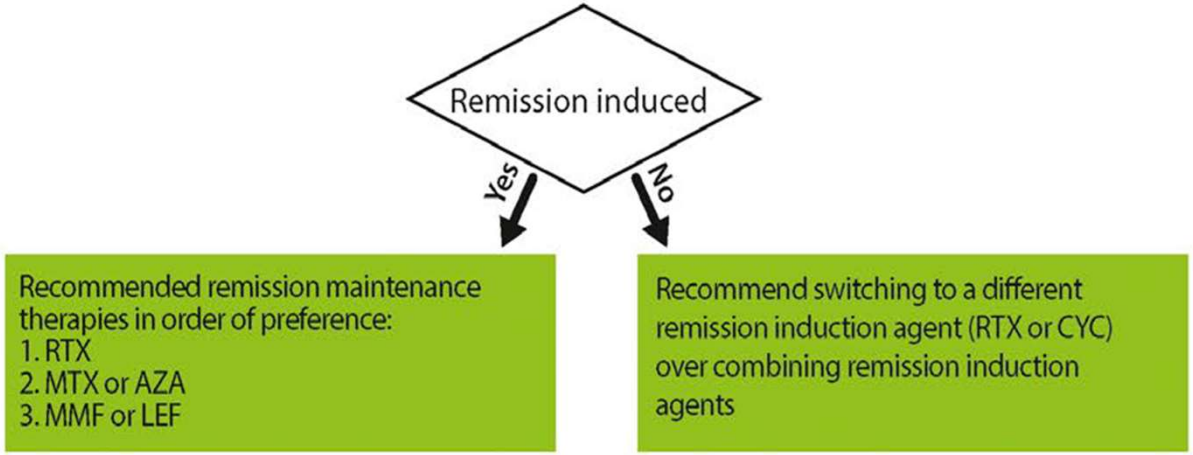
En l'absence de données de suivi à plus long-terme, le schéma « administration à la demande »

Quelle durée de traitement ?



Charles, Ann Intern Med, 2020
Charles, Ann rheum Dis, 2018

Recommandations de l'ACR 2021
Traitement d'entretien



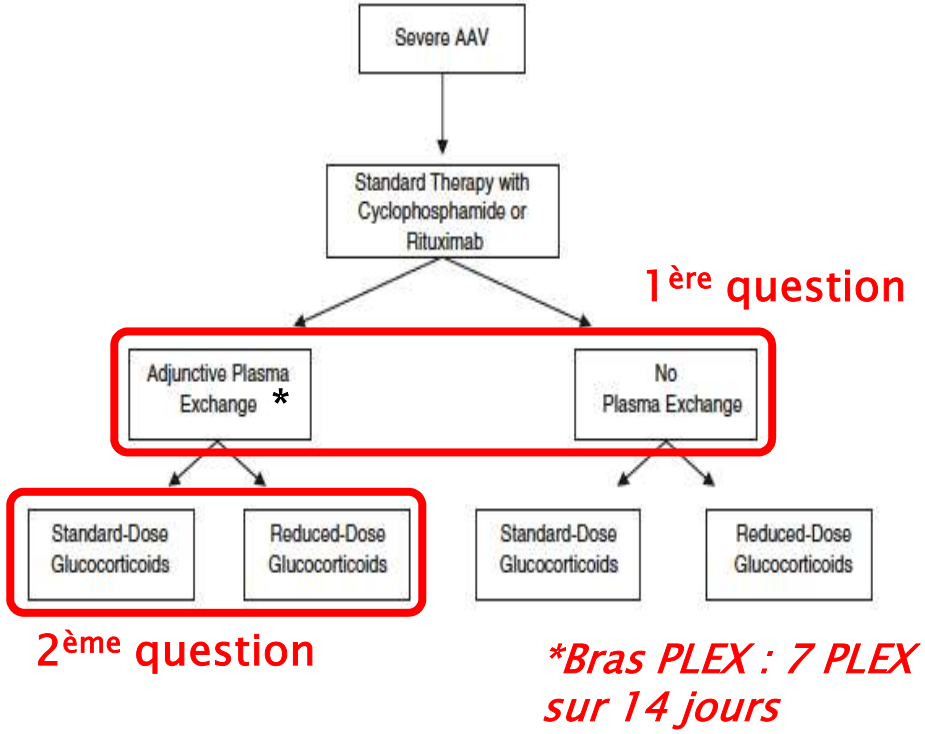
« Different doses of rituximab have been used for remission maintenance, including IV 500 mg every 6 months (FDA-approved), IV 1,000 mg every 4 months, and IV 1,000 mg every 6 months. No comparative trials have been conducted. Thus, the optimal dose of rituximab for remission maintenance remains uncertain ».
We conditionally recommend scheduled re-dosing over using ANCA titers or CD19+ B cell counts to guide re-dosing. *Chung, Arthritis Rheumatol, 2021*

Quelle place pour les échanges plasmatiques ?

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh M et al, N Engl J Med, 2020;382,7:622

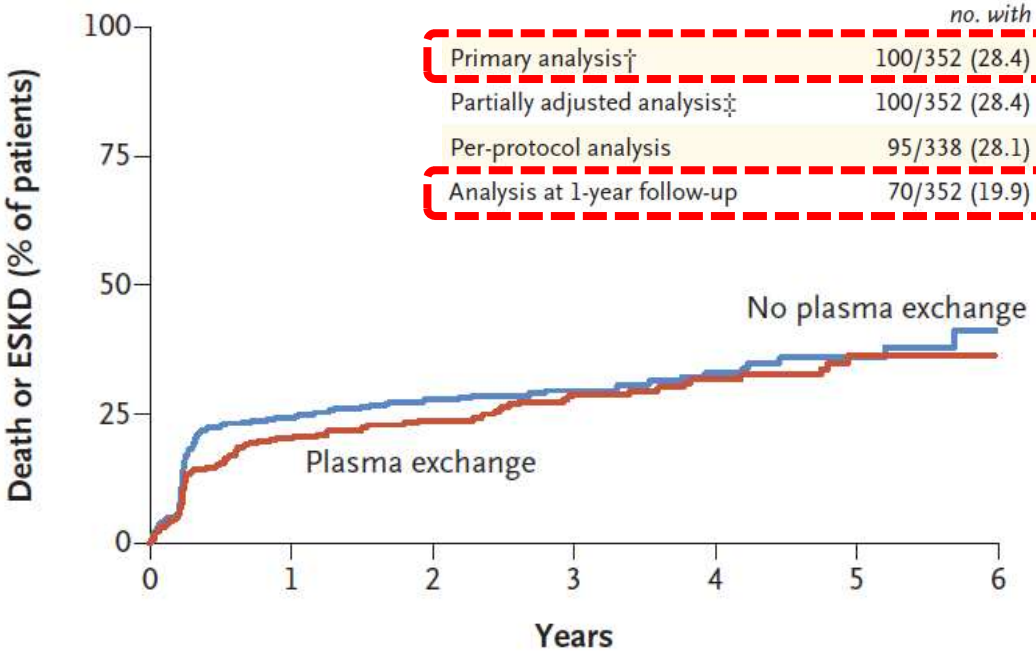
- 704 patients avec VAA sévère :
  - Insuffisance rénale avec DFGe <50 mL/min (*EER dans 19.9%*)
  - Hémorragie alvéolaire (*sévère dans 8.7%*)
- **Critère de jugement principal:** critère composite du décès ou de l'insuffisance rénale chronique terminale



Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh M et al, N Engl J Med, 2020;382,7:622

Analysis	Plasma Exchange	No Plasma Exchange	Hazard Ratio (95% CI)
	no. with outcome/total no. (%)		
Primary analysis†	100/352 (28.4)	109/352 (31.0)	0.86 (0.65–1.13)
Partially adjusted analysis‡	100/352 (28.4)	109/352 (31.0)	0.89 (0.68–1.17)
Per-protocol analysis	95/338 (28.1)	99/322 (30.7)	0.85 (0.64–1.13)
Analysis at 1-year follow-up	70/352 (19.9)	85/352 (24.1)	0.77 (0.56–1.06)



Quelle place pour les échanges plasmatiques ?

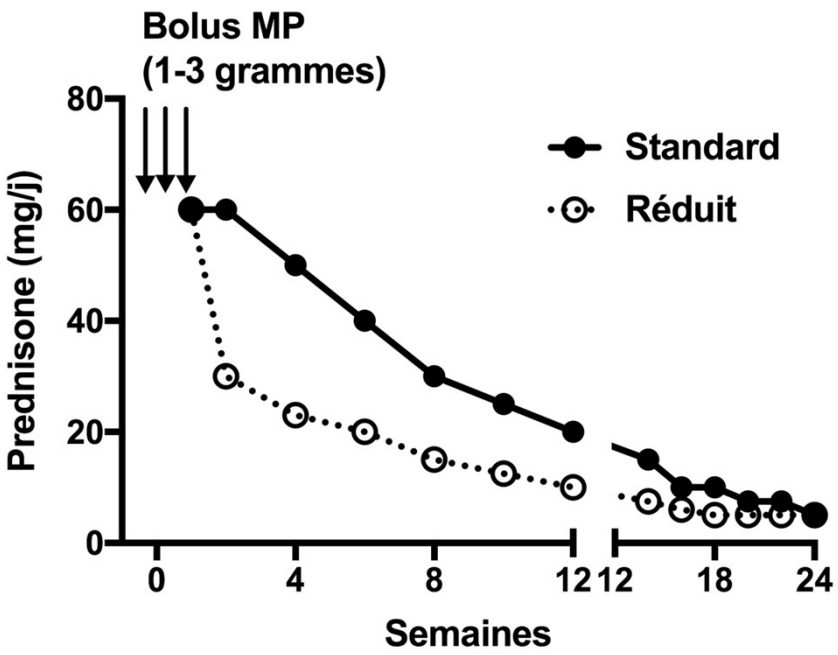
Même si l'utilisation des EPT doit désormais être réduite, on ne peut exclure leur intérêt chez certains patients :

- Patients ayant une **HIA sévère** (hémoptysie massive, détresse respiratoire aiguë) avec imagerie évocatrice et/ou confirmée par le LBA
- Patients se présentant avec une **GNRP et/ou une HIA sans diagnostic de certitude**, au moins jusqu'au résultat de la recherche des anti-MBG et/ou du diagnostic de certitude
- Patients ayant une **aggravation persistante de leur insuffisance rénale** malgré le traitement conventionnel par corticoïdes associés ou

Réalisation de 7 EPT sur 14 jours
Substitution par albumine ou mélange albumine/PFC en cas de saignement ou de PBR dans les 8 jours précédents
EPT sur voie périphérique si possible

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh M et al, N Engl J Med, 2020;382,7:622

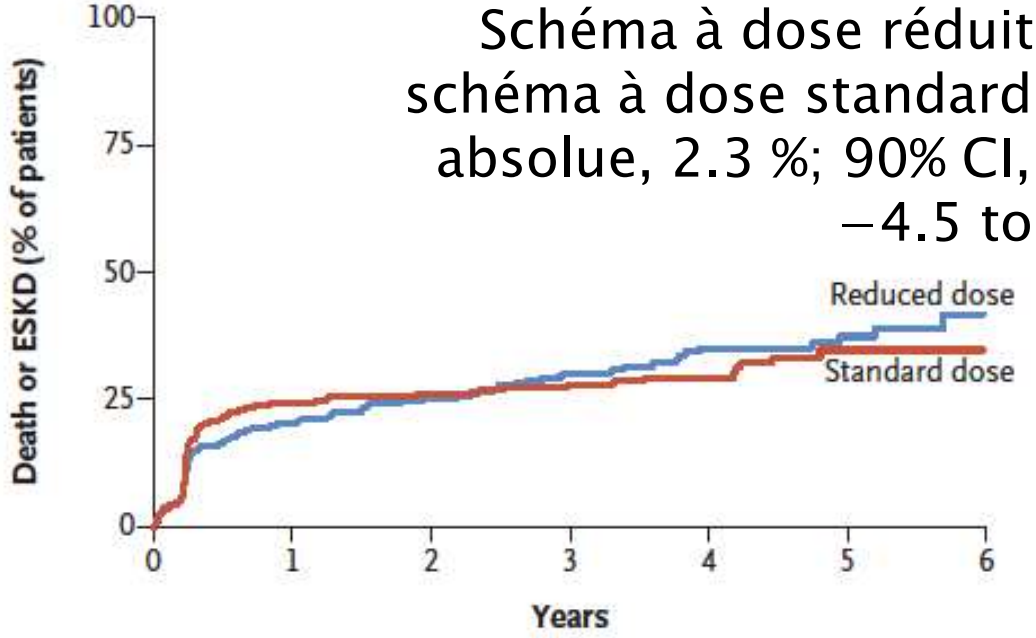


Week	Standard			Reduced-dose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	Pulse	Pulse	Pulse	Pulse	Pulse	Pulse
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12.5	15	20
9-10	20	25	30	10	12.5	15
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10
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	Investigators' Local Practice			Investigators' Local Practice		

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh M et al, N Engl J Med, 2020;382,7:622

Schéma à dose réduite non-inférieur au schéma à dose standard (différence de risqué absolue, 2.3 %; 90% CI, −3.4 to 8.0; 95% CI, −4.5 to 9.1)



Le régime à dose réduite de GCs est-il applicable dans toutes les situations ?

Protocole National de Diagnostic et de Soins

« Le protocole PEXIVAS propose, <u>après des bolus de méthylprednisolone et en association avec des immunosuppresseurs</u>, un régime à dose réduite de GCs, avec une réduction rapide des GCs au départ mais en maintenant une faible dose pendant au moins 12 mois.

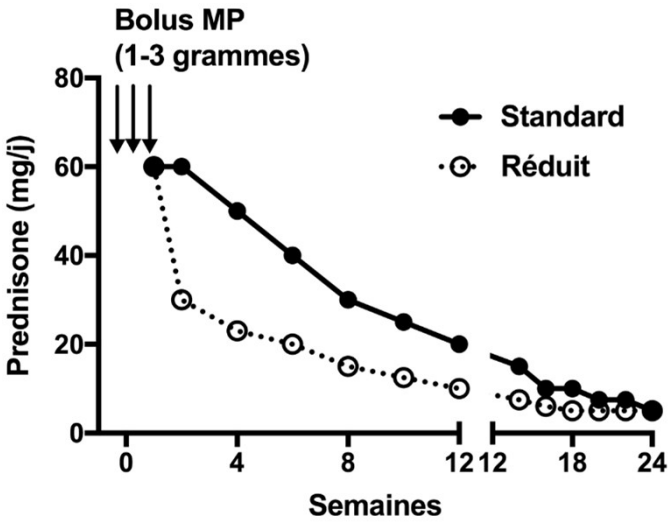
Ce régime semble particulièrement intéressant, <u>mais le critère composite primaire basé sur la mortalité et/ou l'IRT représente un critère très "dur".</u>

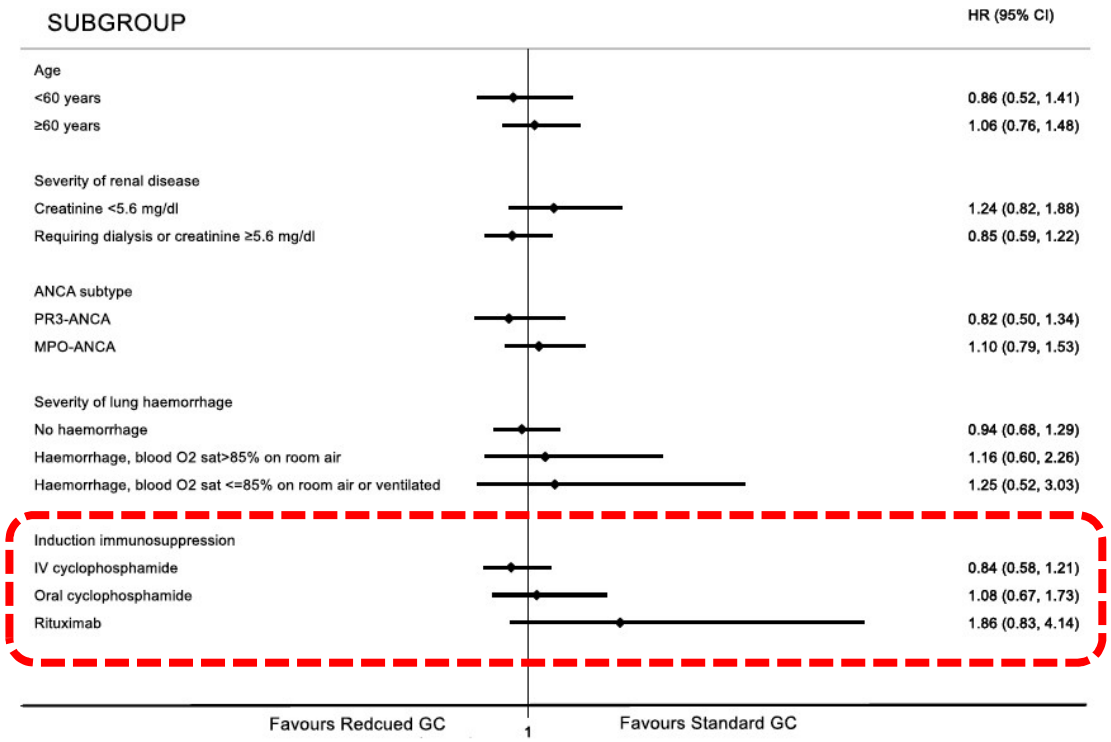
Nous n'avons pas d'information sur le taux de

Week	Reduced-dose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	Pulse	Pulse	Pulse
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		

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

Walsh M et al, N Engl J Med, 2020;382,7:622



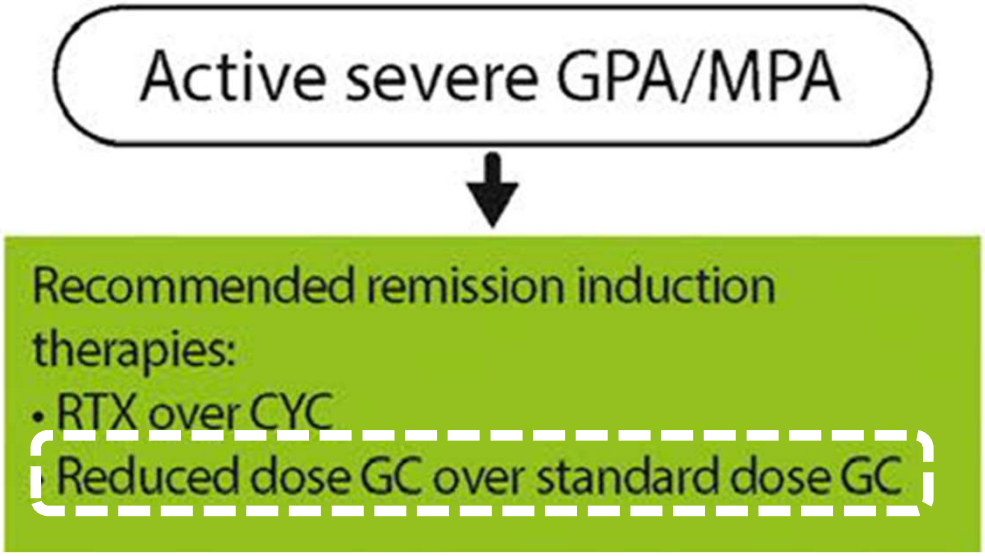


Le régime à dose réduite de GCs est-il applicable dans toutes les situations ?

Dans l'ensemble, il existe des incertitudes quant à l'utilisation du régime à dose réduite de GC dans les situations suivantes :

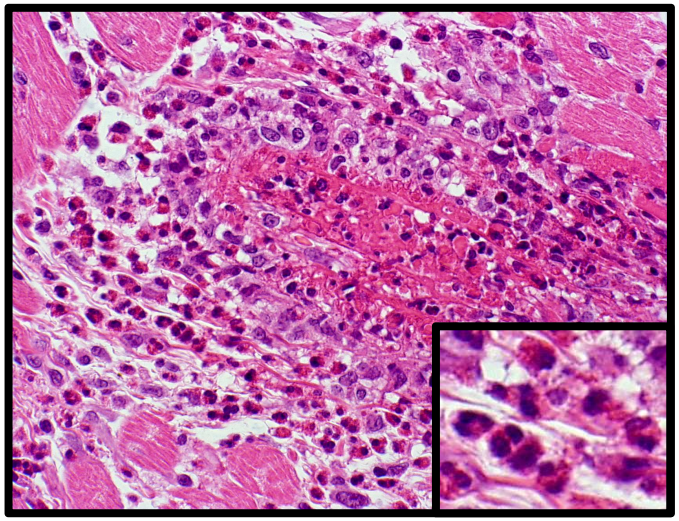
- Formes de vascularite non incluses dans l'essai PEXIVAS : sténose sous-glottique, masse orbitaire, atteintes cardiaques, gastro-intestinales et du SNC
- Traitement sans bolus de méthylprednisolone
- Traitement sans immunosuppresseur associé
- Régime d'induction à base de rituximab

Recommandations de l'ACR 2021
Schéma dose réduite de GCs recommandé



Chung, Arthritis Rheumatol, 2021

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)



Quel traitement d'induction ?

- Un traitement immunosuppresseur de première ligne n'est pas recommandé pour les patients sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0)

- Pour les patients (FFS>0), il est recommandé d'utiliser le CYC en association avec des glucocorticoïdes pour induire la

	FFS = 0 (2/3)	FFS ≥ 1 (1/3)
Induction	GCs 1 mg/kg/j	GCs 1 mg/kg/j ± *bolus MP* + CYC x 6-9
Entretien	GCs 18-24 mo.	GCs + AZA/MTX 18-24 mo.

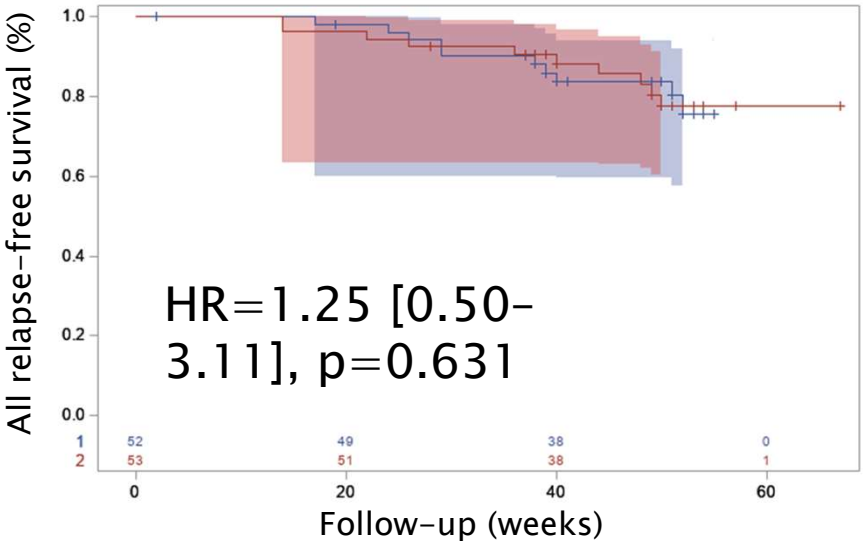
Five Factor Score 1996
Protéinurie >1 g/j, créatininémie >140 µmol/L, atteinte digestive, cardiaque, SNC

Terrier B et al, Presse Med, 2020
Guillevin L et al, Medicine, 1996

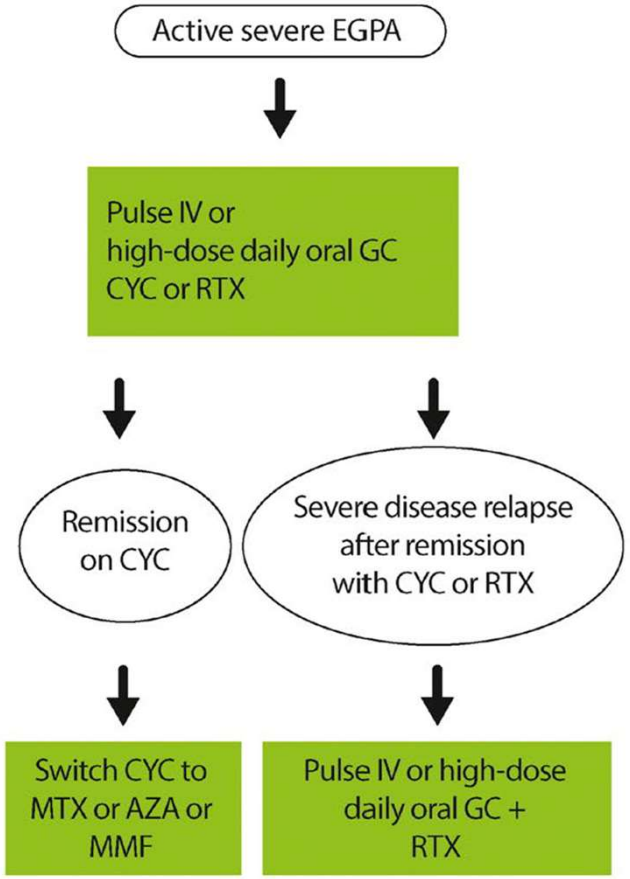
Place du Rituximab dans la GEPA ?

- Le rituximab est actuellement à l'étude en traitement d'induction de la GEPA dans l'essai prospectif contrôlé REOVAS
- Les seules données actuelles dont on dispose reposent sur des études rétrospectives qui ont suggéré que le rituximab pourrait avoir un intérêt en traitement d'induction de la GEPA, notamment des formes ANCA-positives
- Le rituximab est aussi à l'étude

Essai REOVAS



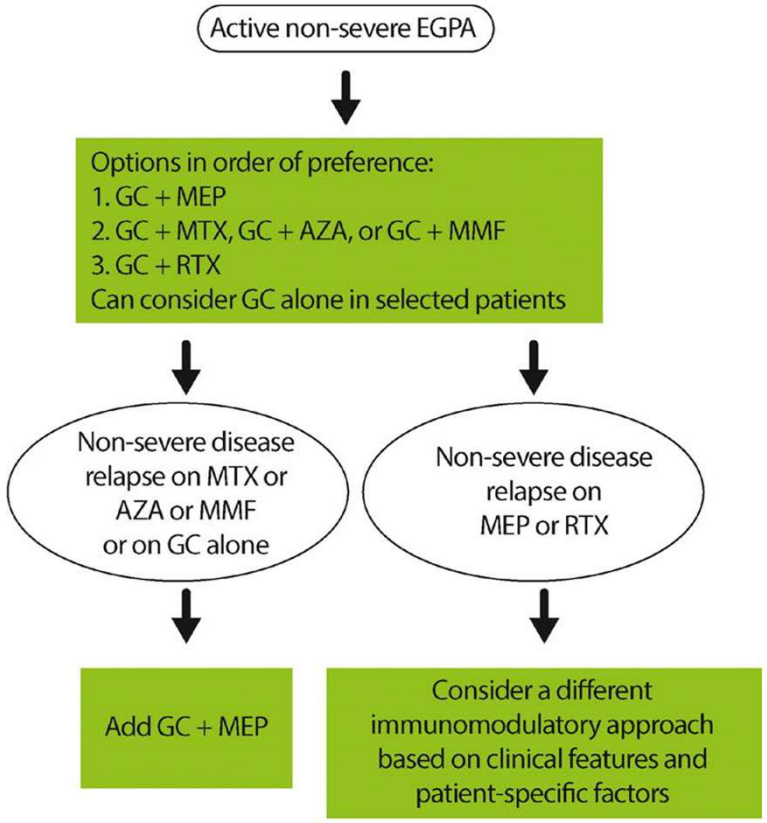
Recommandations de l'ACR 2021



« Given that the comparative effectiveness of cyclophosphamide and rituximab for EGPA is unknown, the Voting Panel felt that both cyclophosphamide and rituximab could be considered for remission induction in active, severe EGPA ».

Chung, Arthritis Rheumatol, 2021

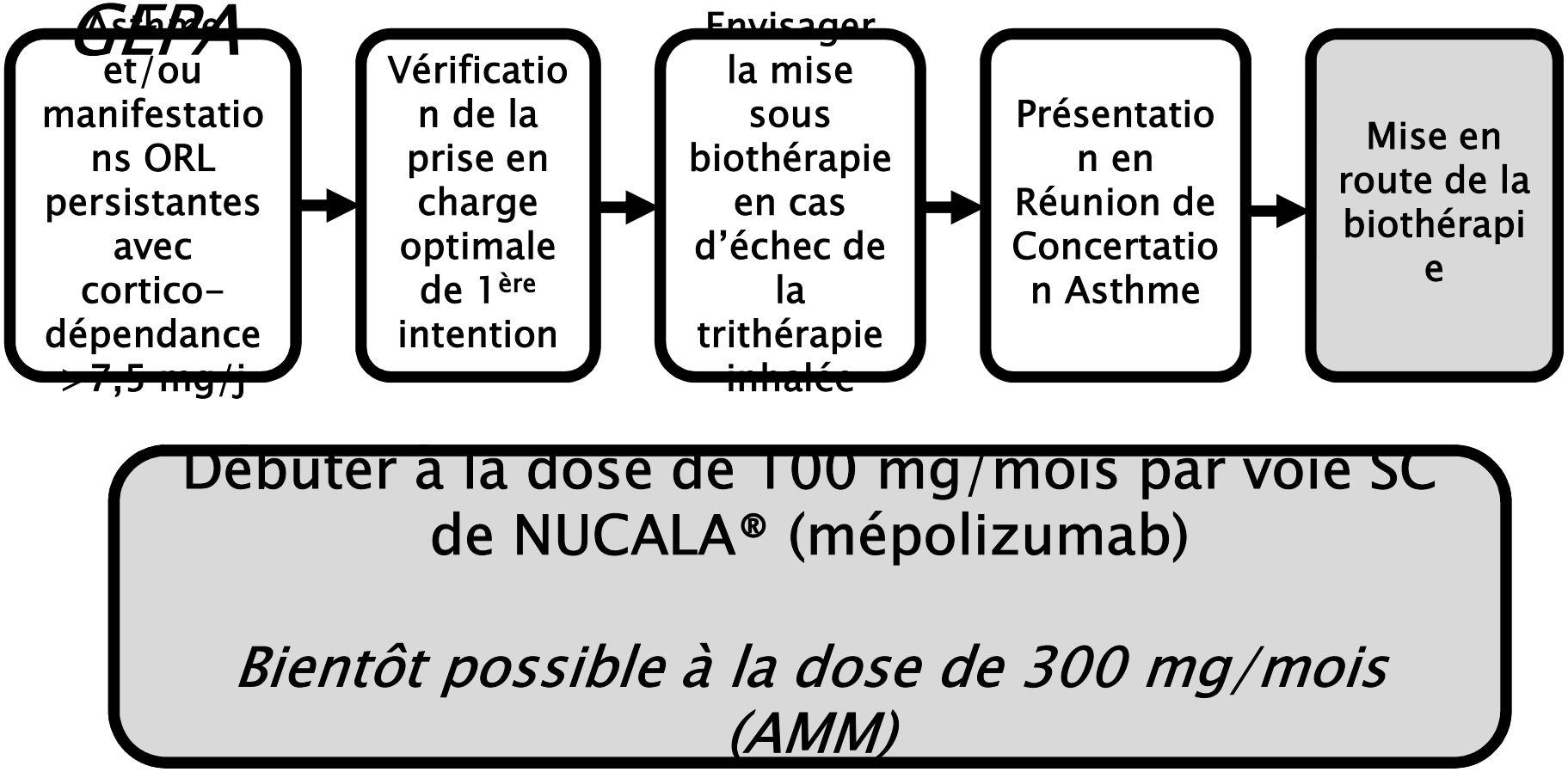
Recommandations de l'ACR 2021



« For patients with active, nonsevere EGPA, we conditionally recommend initiating treatment with mepolizumab and GCs over MTX, AZA, or MMF and glucocorticoids.
[…] All patients in this trial had relapsing or refractory disease, with 55% receiving an additional immunosuppressive agent at the time of enrollment
[…] Questions remain about the effectiveness of mepolizumab for all aspects of nonsevere

Chung, Arthritis Rheumatol, 2021

Place des biothérapies dans l'asthme dans la GEPA



Messages clés

- Recommandations visent à guider les cliniciens en se basant sur des données fondées sur les preuves +++

- Différences de perception des données selon les problématiques locales, notamment économiques

- Critiquer les recommandations est une attitude saine, mais justifie de connaître la littérature et avoir de l'expérience

- S'éloigner des recommandations ponctuellement