



## Prise en charge des poussées rénales sévères des vascularites associées aux ANCA: place du Rituximab et des échanges plasmatiques ?

Pauline Morel<sup>1</sup>, Alexandre Karras<sup>2</sup>, Raphael Porcher<sup>3</sup>, Xavier Belenfant<sup>4</sup>, Vincent Audard<sup>5</sup>, Cédric Rafat<sup>6</sup>, Guillaume Hanouna<sup>7</sup>, Séverine Beaudreuil<sup>8</sup>, Cédric Vilain<sup>9</sup>, Aurélie Hummel<sup>10</sup>, Benjamin Terrier<sup>1</sup>, Evangeline Pillebout<sup>11</sup>, Matthieu Groh<sup>12</sup>, Romain Jouenne<sup>13</sup>, Robin Dhote<sup>14</sup>, Olivier Fain<sup>15</sup>, Matthieu Ponsoye<sup>16</sup>, Nicolas Noel<sup>17</sup>, Nicolas Limal<sup>18</sup>, Loïc Guillevin<sup>1</sup>, Luc Mouthon<sup>1</sup>, Alexis Régent<sup>1</sup> Pour le groupement français d'études des vascularites (GFEV)



# Conflits d'intérêts

- Aucun à déclarer



## Atteinte rénale de la PAM et de la GPA

- **Très fréquente** (80% en cas de GPA, 90 à 100 % en cas de PAM)

- Classiquement : syndrome de **GMRP**

- **Dialyse d'emblée : 20 à 60 % des cas**

*Hedger et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. NDT 2000.*

- **Progression vers l'IRC terminale : 20 à 30 % des cas à moyen terme**

*Booth et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. AJKD 2003*

- **Rôle pronostique péjoratif: IRct et/ou décès dans 50 % des cas à 5 ans**

*Rhee et al. Trends in Long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal disease. Arthritis & Rheumatology 2016*



## Traitement IS d'induction

- **Cyclophosphamide (CYC)**
- Taux de rémission proche de 85 % et mortalité à 5 ans inférieure à 20 %
- **Bolus IV** à privilégier à l'administration PO quotidienne

*De Groot et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009.*

- Limites: **toxicité / infections**

*Little et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Annals of the Rheumatic Diseases 2010.*



## Rituximab en induction

- **RAVE**: 197 patients avec VAA sévère au dg ou rechute. **Exclus si créatininémie > 4mg/dL**
- ✓ **Corticoïdes** sevrés à **M6**, randomisation: **RTX** versus **CYC PO** relai **AZA**
- ✓ **Rémission** à **M6** : 64 % groupe RTX , 43 % groupe CYP.

*Stone et al. Rituximab vs Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. NEJM 2010*

- **RITUXVAS** : 44 patients, **atteinte rénale sévère**, au diagnostic de VAA.
- ✓ Corticoïdes, randomisation: **RTX** et **CYC (J1-J15)** vs **CYC** relai **AZA**.
- ✓ **Rémission prolongée** à **M12**: 76 % groupe RTX, 82 % groupe CYC.

*Jones et al. Rituximab vs Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. NEJM 2010*



## Echanges plasmatiques

- **MEPEX**: 137 patients **créat. > 500  $\mu\text{mol/L}$**  et/ou **dialyse** au cours d'une VAA
- ✓ Corticoïdes PO et CYC, randomisation **3 bolus** de CTC IV vs **7 séances d'EP**
- ✓ **Meilleure survie rénale à M3 et M12 groupe EP** (69% vs 49 % groupe corticoïdes bolus)

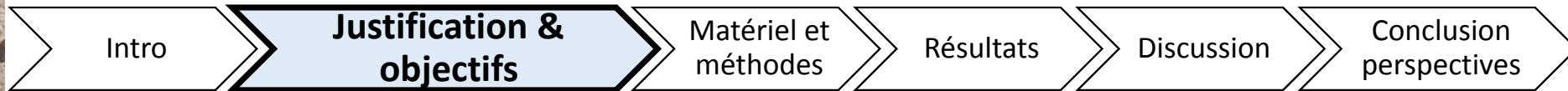
*Jayne et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. JASN 2007*

- **Survie rénale et mortalité à M48 : similaires** dans les 2 groupes

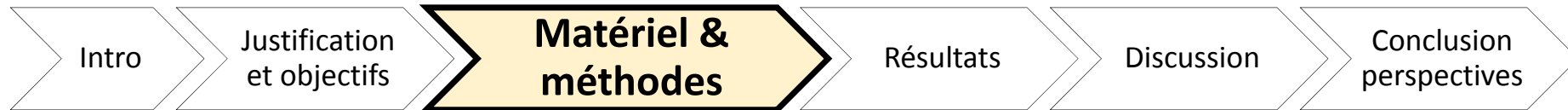
*Walsh et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. KI 2013*

- **Méta-analyse** : 387 patients traités par EP, en add-on des IS
- ✓ **Survie identique** mais **réduction du risque de progression vers l'IRCt**

*Walsh et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. AJKD 2011.*

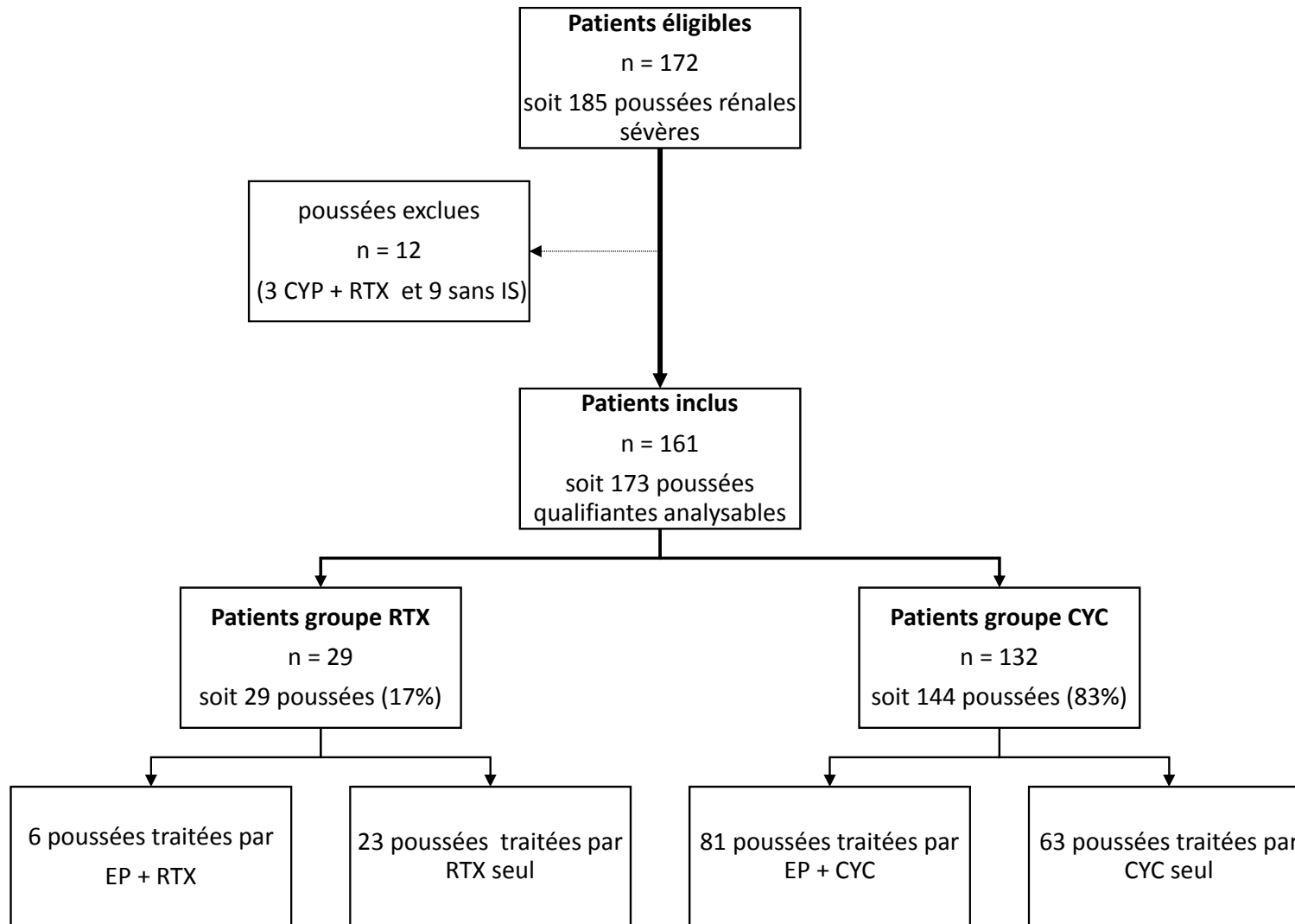


- **Comparer l'efficacité du RTX à celle du CYC** chez les patients ayant une atteinte rénale sévère
- **Evaluer l'intérêt des échanges plasmatiques** dans la population des patients ayant une atteinte rénale sévère



- **Etude observationnelle rétrospective multicentrique en Île-de-France**
- **Au diagnostic ou lors d'une rechute de GPA, de PAM ou VLR, entre 2005 et 2017**
- **Poussée rénale sévère : créatininémie  $\geq 350 \mu\text{mol/L}$  et/ou  $\text{DFGe} < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$**
- **Critères de jugement : Rémission de la VAA à M3 et M6 et survie rénale à M3, M6 et M12**
- **Critères secondaires : Tolérance des TTT (mortalité, épisodes infectieux, néoplasies)**







## Description de la population

- **173 poussées**, 161 patients dont 40 % de femmes, âgés de 63 ans ( $\pm 13$ )
- Rechute de la VAA pour 26 poussées (15 %)
- Atteinte rénale dans 92 % des cas de poussées antérieures
- Type de VAA : **45 % de GPA, 53 % de PAM, 2 % de VLR**
- Type d'ANCA en ELISA: 51 % anti-PR3, 63 % anti-MPO, 8 % négatifs
- BVAS moyen  $18 \pm 6$



## Modalités de traitement

- **Bolus de CTC** : 98 % des cas puis **PO** : 100 % des cas, 1mg/kg/jour (98 %)
- A M6 : 11mg ( $\pm$  4,9) pour 108 patients, M12 : 6mg ( $\pm$  2,7) pour 95 patients
- **Groupe RTX** : schéma hebdomadaire de 375mg/m<sup>2</sup> dans 75 % des cas
- **Groupe CYC** : en moyenne 6 bolus IV (0,5 à 1g par bolus)
- Au cours de 12 poussées les patients ont reçu successivement les 2 IS (VAA réfractaire ou EI)
- **Entretien** : 76 % des patients du groupe RTX et 78 % des patients du groupe CYC



Caractéristiques	RTX n = 29	CYC n = 144
Age moyen (ans)	62 (± 14)	64 (± 13)
Femme (%)	14 (48)	55 (38)
Type de VAA		
VLR	0 (0)	4 (3)
GPA	13 (45)	66 (46)
PAM	16 (55)	74 (51)
<b>Rechute (%)</b>	<b>17 (59)</b>	<b>9 (6)</b>
ANCA (%)		
anti-PR3	9 (31)	49 (34)
anti-MPO	19 (66)	87 (60)
négatif	1 (3)	7 (5)
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	<b>447 (360-510)</b>	<b>510 (418-652)</b>
<b>Dialyse (%)</b>	<b>4 (14)</b>	<b>70 (49)</b>



# Estimation de l'efficacité du RTX

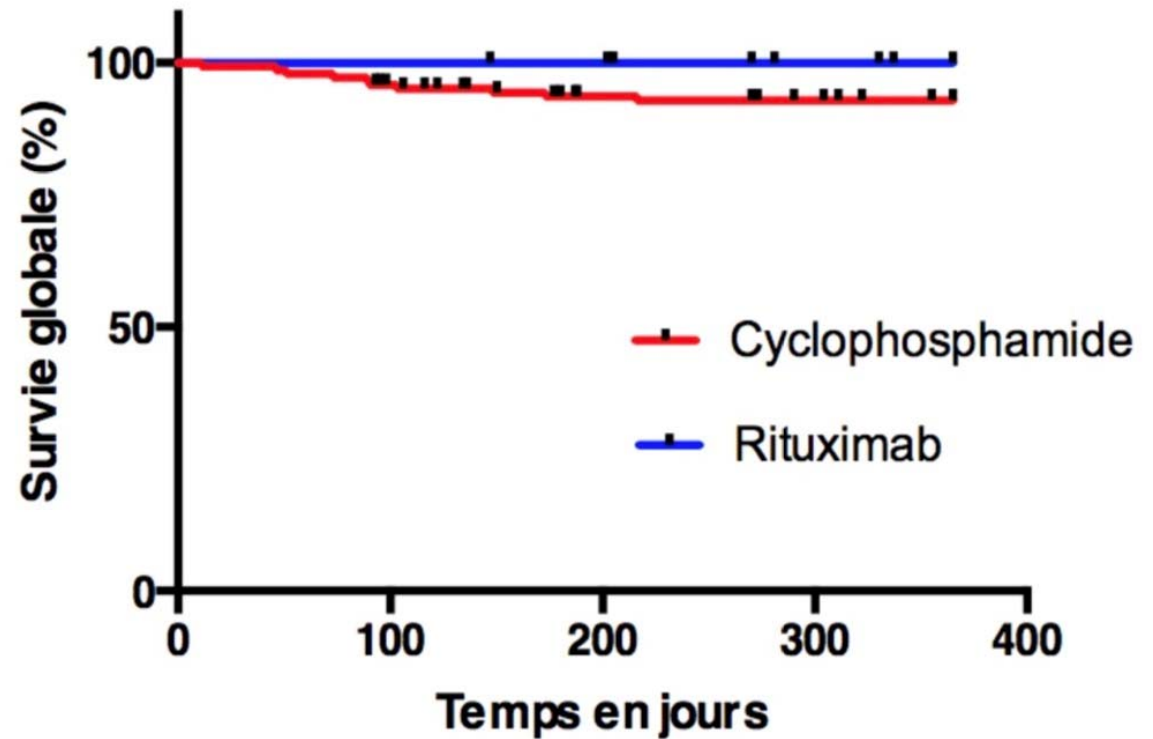
Un OR > 1 indique une supériorité du RTX

Critère de jugement	Groupe RTX		Groupe CYC	
	N	n (%)	N	n (%)
Rémission M3	29	27 (93,1)	144	136 (94,4)
Rémission M6	28	28 (100)	135	124 (91,9)
Survie rénale M3	29	26 (89,7)	144	103 (71,5)
Survie rénale M6	28	24 (85,7)	133	93 (69,9)
Survie rénale M12	22	20 (90,9)	124	85 (68,5)

Critère de jugement	population brute	population pondérée	ajustement double robuste
Rémission M3	OR = 0,79 IC95 (0,16 ; 3,95)	OR= 0,40 IC95 (0,056 ; 2,90)	ND
Rémission M6	ND	ND	ND
Survie rénale M3	OR = 3,45 IC95 (0,99 ; 12,00)	OR = 2,92 IC95 (0,72 ; 12,0)	OR= 1,45 IC95 (0,40 ; 5,27)
Survie rénale M6	OR = 2,58 IC95 (0,84 ; 7,92)	OR= 1,82 IC95 (0,51 ; 6,51)	OR= 0,82 IC95 ( 0,18 ; 3,80)
Survie rénale M12	OR = 4,59 IC95 (1,02 ; 20,60)	OR = 2,22IC95 (0,45 ; 10,9)	OR= 1,52 IC95 (0,13 ; 18,3)



- **Aucun décès dans le groupe RTX**
- **contre 10 dans le groupe CYP**
- ✓ **population brute :  $p = 0,15$**
- ✓ **population pondérée :  $p = 0,004$**





Caractéristiques	CYC + EP n = 81	CYC seul n = 63
Age moyen (ans)	60 (± 14)	68 (± 11)
Femme (%)	22 (27)	33 (52)
Type de VAA		
VLR	2 (2)	2 (3)
GPA	44 (54)	22 (35)
PAM	35 (43)	39 (62)
<b>Rechute (%)</b>	<b>2 (2)</b>	<b>7 (11)</b>
ANCA (%)		
anti-PR3	34 (42)	15 (24)
anti-MPO	43 (53)	44 (70)
négatif	4 (5)	3 (5)
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	<b>590 (488-779)</b>	<b>419 (354-509)</b>
<b>Dialyse (%)</b>	<b>54 (67)</b>	<b>16 (25)</b>



# Estimation de l'effet des EP chez les patients traités par CYC

Un OR > 1 indique une supériorité des EP

Critère de jugement	Groupe CYC et EP		Groupe CYC seul	
	N	n (%)	N	n (%)
Rémission M3	81	76 (93,8)	63	60 (95,2)
Rémission M6	77	71 (92,2)	58	53 (91,4)
Survie rénale M3	81	55 (67,9)	63	48 (76,2)
<b>Survie rénale M6</b>	<b>76</b>	<b>56 (73,7)</b>	<b>57</b>	<b>37 (64,9)</b>
<b>Survie rénale M12</b>	<b>71</b>	<b>52 (73,2)</b>	<b>53</b>	<b>33 (62,3)</b>

Critère de jugement	population brute	Population pondérée	Ajustement double robuste
Rémission M3	OR = 0,76 IC95 (0,17 ; 3,31)	OR= 1,03 IC95 (0,19 ; 5,70)	ND
Rémission M6	OR = 1,12 IC95 (0,32 ; 3,85)	OR = 1,52 IC95 (0,38 ; 6,07)	ND
Survie rénale M3	OR = 0,66 IC95 (0,31 ; 1,39)	OR = 1,55 IC95 (0,60 ; 4,03)	OR= 1,73 IC95 (0,38 ; 7,76)
<b>Survie rénale M6</b>	OR = 1,51 IC95 (0,72 ; 3,19)	<b>OR= 2,91 IC95 (1,11 ; 7,62)</b>	<b>OR= 6,91 IC95 (1,24 ; 38,6)</b>
<b>Survie rénale M12</b>	OR = 1,66 IC95 (0,77 ; 3,56)	<b>OR = 3,05 IC95 (1,13 ; 8,21)</b>	<b>OR= 5,37 IC95 (0,90 ; 32,1)</b>





- **2 séries avec DFG médian 12 et 13 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, dialyse chez 50 et 41 %**
- 14 patients : CTC + RTX, EP pour 36 % des patients
- **Rémission à M6 : 100 % des patients**

*Shah et al. Treatment of severe renal disease in ANCA positive and negative small vessel vasculitis with rituximab. AJN 2015*

- 37 patients : EP pour 46 % des patients. RTX (32 %) Vs RTX et CYP (68 %)  
**Rémission à M6 : 100 % groupe RTX seul et 95 % groupe RTX + CYP**
- **Sevrage de la dialyse : 71 % du groupe RTX, 62 % groupe RTX + CYP**

*Geetha et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. Journal Nephrology 2016.*



## • Résultats préliminaires de PEXIVAS

- 704 patients inclus, insuffisance rénale dans 98 % des cas (sévérité?)
- Pas de différence significative entre les groupes EP vs pas d'EP pour le critère composite IRCt et/ou décès toute cause
- Analyse séparée de la mortalité et de la survenue d'une IRCt : pas de différence
- Analyse en sous groupe ?



- **Le RTX semble pouvoir être utilisé pour induire la rémission des PAM et GPA avec atteinte rénale sévère**
- Bonne tolérance
- A confirmer par des études randomisées contrôlées avec de plus grands effectifs
- Fonction rénale résiduelle à évaluer
  
- **Les EP améliorent la survie rénale des patients traités par CYC à M6-M12...**
- ...et à plus long terme? Efficacité corrélée à l'histologie initiale ?
- L'association EP + RTX en cas d'atteinte rénale sévère reste à déterminer



Merci pour votre attention