



Présentation du PDNS

Vascularites nécrosantes

Benjamin Terrier

Médecine Interne

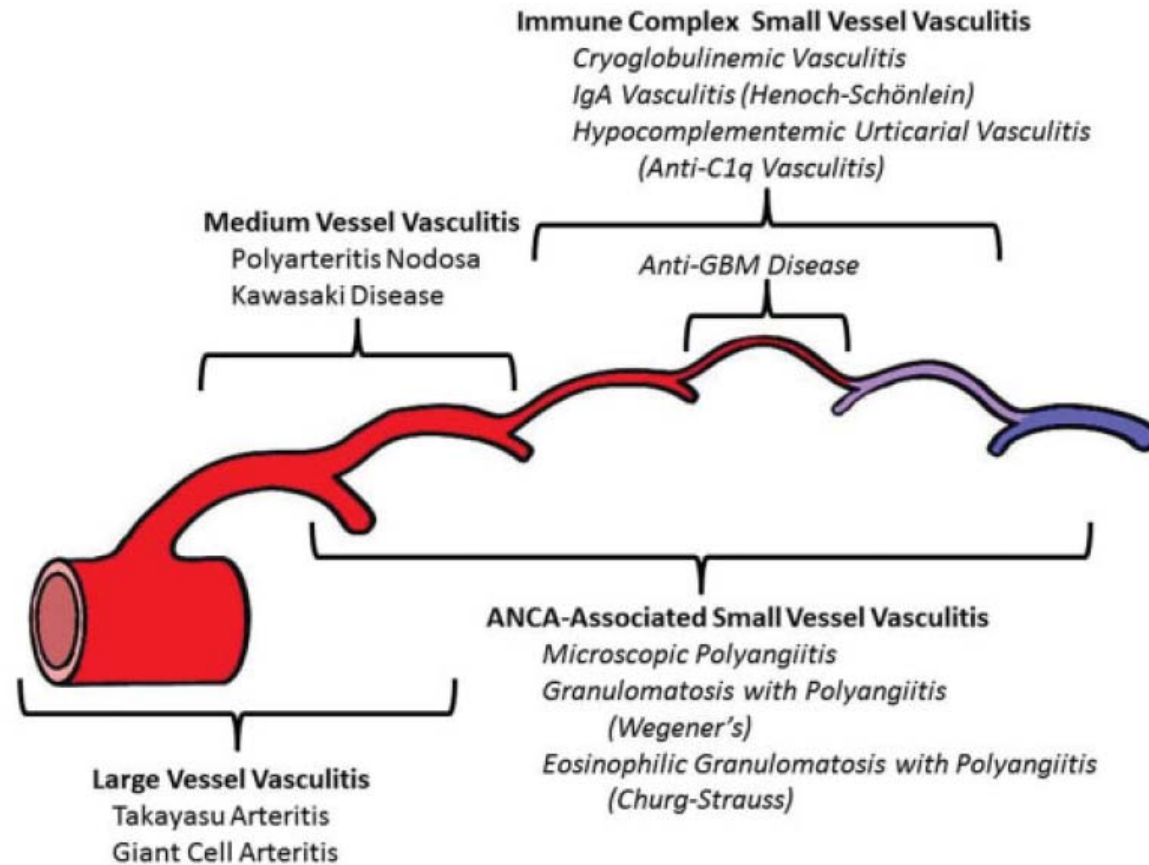
Centre de Référence Maladies Auto-immunes Rares

Hôpital Cochin, Paris, France

Liens d'intérêt

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

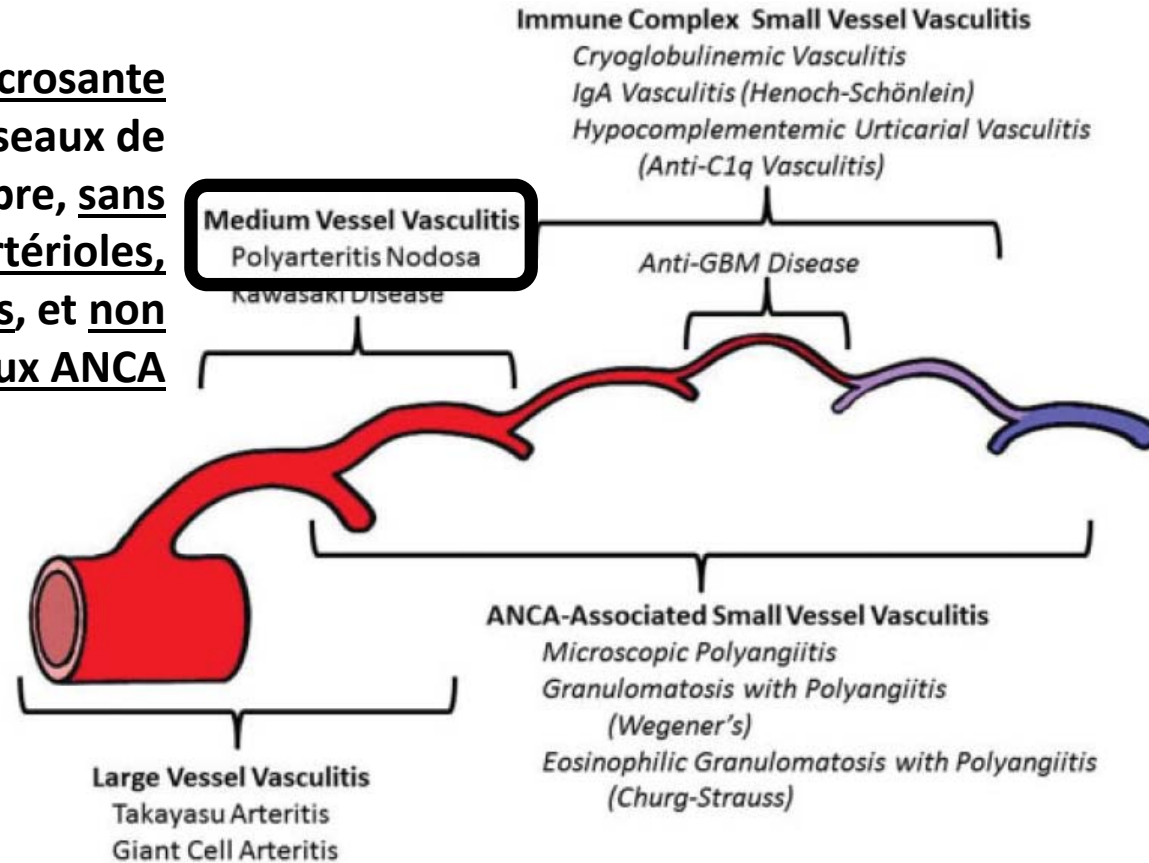
Nomenclature de Chapel Hill 2012



Jennette, *Arthritis Rheum*, 2013

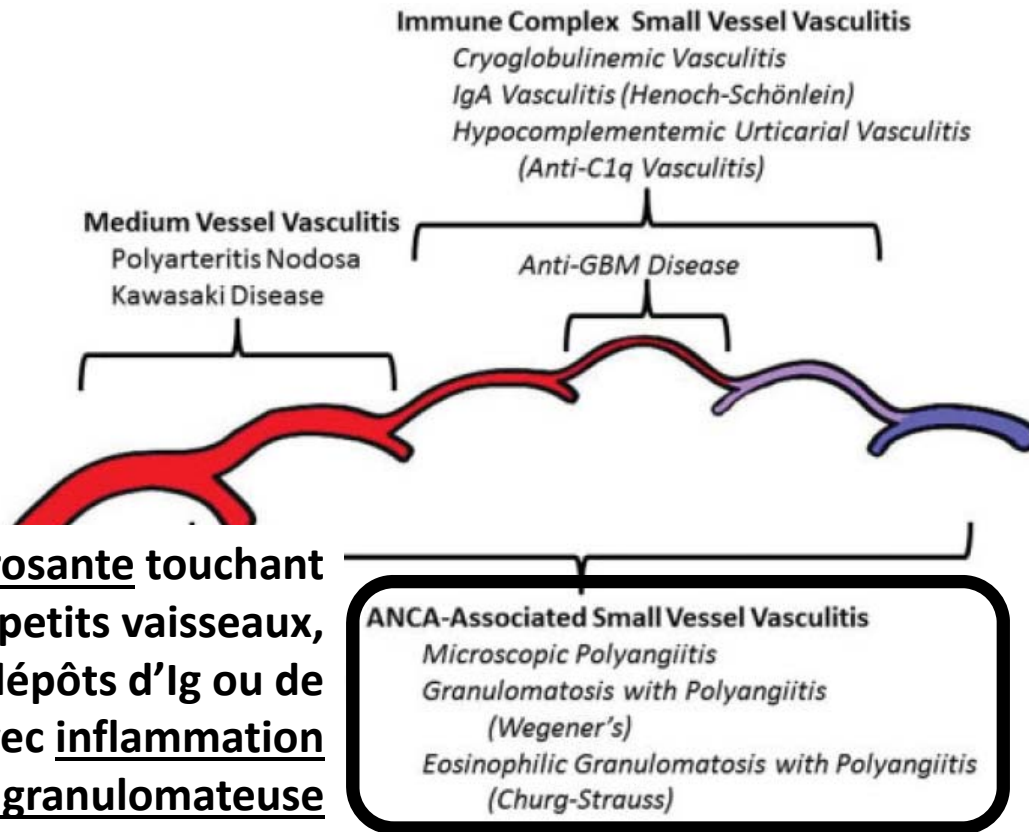
Nomenclature de Chapel Hill 2012

Vascularite nécrosante
touchant les vaisseaux de
moyen ou petit calibre, sans
vascularite des artérioles,
capillaires ou veinules, et non
associée aux ANCA



Jennette, *Arthritis Rheum*, 2013

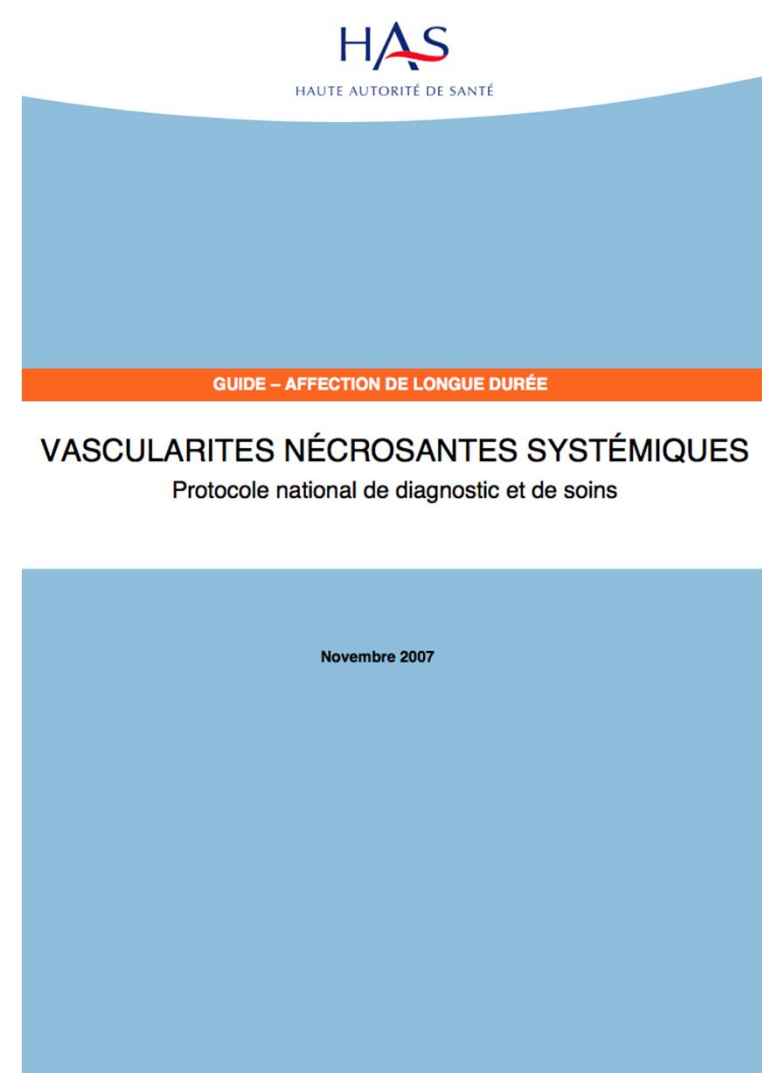
Nomenclature de Chapel Hill 2012



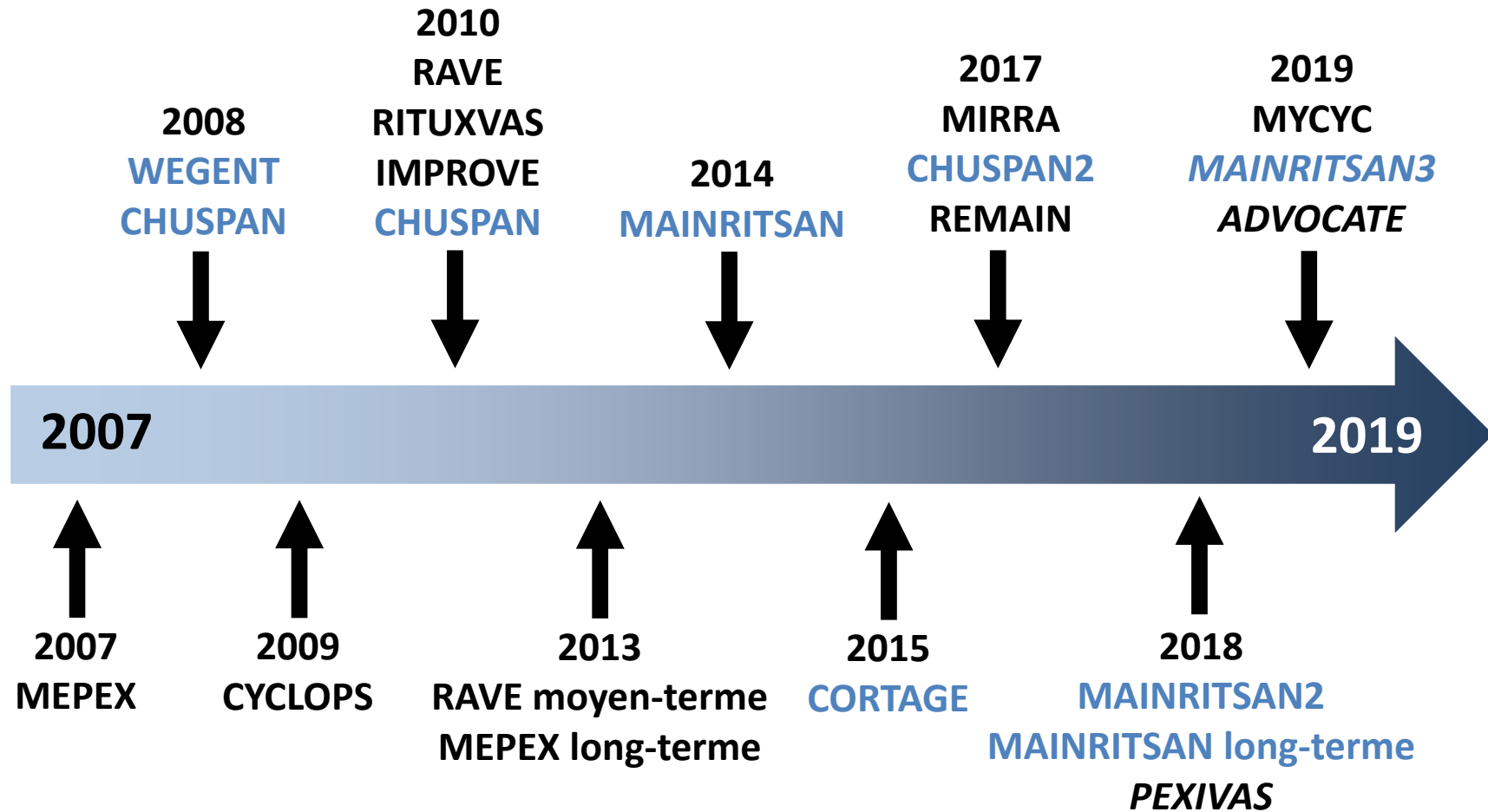
Vascularite nécrosante touchant principalement les petits vaisseaux, avec peu ou pas de dépôts d'Ig ou de complément, avec inflammation extra-vasculaire granulomateuse (GPA, GEPA) ou non non (PAM)

Protocole National de Diagnostic et de Soins

- **Ciblant les vascularites nécrosantes systémiques**
- **Coordonné par le Pr Loïc Guillevin et le Dr Christian Pagnoux**
- **Publié en Novembre 2007**



Avancées thérapeutiques depuis 2007



Protocole National de Diagnostic et de Soins

Pourquoi une actualisation ?

- 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 2019

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

Ce travail d'actualisation du PNDS a été coordonné par le Professeur Benjamin TERRIER et le Professeur Loïc GUILLEVIN

Sous l'égide du Groupe Français d'Étude des Vasculaires (GFEV)

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

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Coordination de rédaction

Benjamin Terrier
Loïc Guillevin

Groupe de relecture

Pr AUDARD Vincent, Néphrologie, Henri Mondor
Pr AUMAITRE Olivier, Médecine Interne, Clermont-Ferrand
Dr BRIOT Karine, Rhumatologie, Cochin
Pr CACOUB Patrice, Médecine Interne, Pitié Salpêtrière
Pr CATHEBRAS, Médecine Interne, Saint Etienne
Pr CHAUVEAU Dominique, Néphrologie, Toulouse

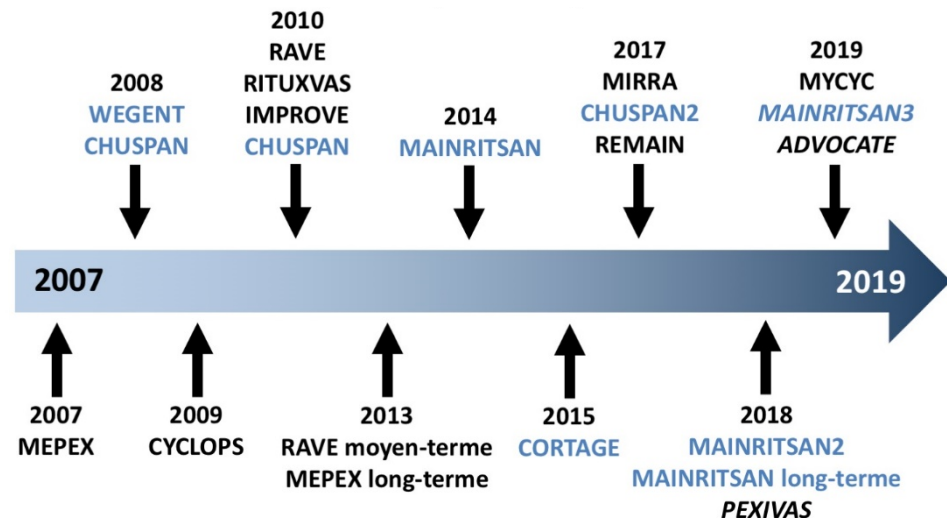
Groupe de relecture

Pr CHOSIDOW Olivier, Dermatologie, Henri Mondor
Dr CHOUCHANA Laurent, Pharmacologie, Cochin
Pr COTTIN Vincent, Pneumologie, Lyon
Pr CORNEC Divi, Rhumatologie, Brest
M. DARBON Raphaël, association France Vascularites
Pr DAUGAS Eric, Néphrologie, Bichat
Dr DIOT Elisabeth, Médecine Interne, Tours
Pr DUPIN Nicolas, Dermatologie, Cochin
Dr DUREL Cécile-Audrey, Médecine Interne, Lyon
Dr EL KAROUI Khalil, Néphrologie, Henri Mondor
Pr FAIN Olivier, Médecine Interne, Saint Antoine
Dr GOBERT Pierre, Néphrologie, Avignon
Pr GUILPAIN Philippe, Médecine Interne, Montpellier
Pr HACHULLA Eric, Médecine Interne, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, Médecine Interne, Nantes
Dr HUMMEL Aurélie, Néphrologie, Necker
Dr JACHJET Marie, Dermatologie, Saint Louis
Pr JOUNEAU Stéphane, Pneumologie, Rennes
Pr JOURDE CHICHE Noémie, Néphrologie, Marseille
Pr KARRAS Alexandre, Néphrologie, HEGP

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Quelles **nouveautés** ?

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



Protocole National de Diagnostic et de Soins

Quelles **nouveautés** ?

- Intégration d'encadrés visant à clarifier la place de score (FFS), de tests de dépistage (ANCA), d'examens biopsiques (PBR)
- Intégration d'encadrés visant à aider dans la prescription des immunosuppresseurs et immuno-modulateurs

Encadré 2 – Dépistage des ANCA

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) forment une famille d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes contenus dans les granules primaires (ou azurophiles) du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (mais aussi des monocytes), avant tout la myéloperoxyase (MPO) et la protéinase 3 (PR3). Les autres cibles des ANCA (BPI, élastase, cathepsine G, lactoferrine) n'ont pas de pertinence clinique et ne doivent donc pas être recherchées.

La recherche d'ANCA reposait sur la combinaison des 2 techniques : l'immunofluorescence indirecte (IFI) d'une part, et une technique étudiant la spécificité des ANCA contre la MPO et la PR3 d'autre part. Les tests spécifiques pour la détection des anti-MPO et PR3 sont variables selon les centres mais reposent avant tout sur l'ELISA, la fluorimétrie en flux (automate Luminex®) ou le dot blot. Un consensus international a proposé en 2017 que les tests ciblés sur l'antigène, à la fois plus sensibles et spécifiques que l'IFI, soient utilisés comme méthode de dépistage **en première intention** pour les patients suspects de vascularites associées aux ANCA, c'est-à-dire **sans passer par un dépistage préalable en IFI**.

Les immuno-essais spécifiques peuvent cependant être pris en défaut, avec de faux négatifs, et peuvent être complétés par l'IFI ou un autre test de validation **en 2^{ème} intention** en cas de forte suspicion clinique.

Dans les formes sévères, la technique rapide de détection en dot blot permet d'obtenir un résultat anti-PR3 et anti-MPO en quelques heures.

La détection d'ANCA de spécificité anti-PR3 ou anti-MPO peut, en l'absence de confirmation histologique, être suffisante dans un contexte clinique évocateur pour retenir le diagnostic de vascularite associée aux ANCA et débiter rapidement le traitement.

Enfin, il convient de souligner que certaines maladies infectieuses, notamment les endocardites infectieuses ou la tuberculose, ainsi que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin peuvent être associées à la présence d'ANCA, souvent « atypique » mais parfois avec une spécificité essentiellement dirigée contre la PR3.

Aussi, la consommation de cocaïne coupée avec du lévamisole peut induire des vascularites au lévamisole au cours desquelles la positivité des ANCA est fréquente, en particulier avec une double spécificité anti-PR3 et anti-MPO.

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Quelles **nouveautés** ?

- Ajout de l'éducation thérapeutique du patient
- Education thérapeutique du patient (ETP) = soin indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique
- L'ETP est un élément-clé de la prise en charge globale du patient

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques (liste non limitative)
Qu'est-ce qu'une vascularite systémique ?	<ul style="list-style-type: none"> • Être en mesure de décrire ses manifestations cliniques ; • Comprendre le sens du suivi biologique, savoir tirer de son bilan biologique de routine les informations nécessaires à son suivi ; • Pouvoir expliquer avec ses mots le mécanisme de la maladie (maladie chronique, auto-immunité, inflammation de la paroi des vaisseaux, type de vaisseaux atteints ...) ; • Reconnaître l'apparition de signes d'activité cliniques et biologiques de la maladie et mettre en place une action adaptée ; • Introduction à l'importance du suivi régulier.
Les traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Comprendre mon traitement pouvoir définir l'action et les effets indésirables de mes traitements, appréhender les effets indésirables ; • Savoir me servir de mon traitement au quotidien, comprendre la nécessité d'une prise régulière de mon traitement ; • Adaptation des règles hygiéno-diététiques en rapport avec la prise d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosuppresseur.
Rechute de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Savoir reconnaître une rechute de sa maladie ; • Reconnaître les signes cliniques et biologiques d'une rechute • Adapter sa conduite et savoir faire appel à la personne ressource adéquate ; • Identifier les facteurs déclenchant et apprendre à les prévenir (notamment importance d'une bonne adhésion au traitement)
Mesures hygiéno-diététiques	<ul style="list-style-type: none"> • Connaître et adapter son régime sous corticothérapie (sans excès de sel ni de sucre), adopter une alimentation équilibrée • Sensibiliser au risque infectieux (rappel sur la vaccination, règles d'hygiène pour éviter le contagage infectieux,...)
Vivre avec	<ul style="list-style-type: none"> • Exprimer ses représentations et son ressenti de la maladie • Normaliser l'expérience de la fatigue et mieux utiliser son énergie • Adopter des mesures centrées sur son bien-être • Elaborer des stratégies d'adaptation personnelles • Développer l'estime de soi mise à mal par la maladie (amour de soi, image de soi, confiance en soi) • Découvrir et mobiliser des ressources utilisables contre les difficultés rencontrées au quotidien (psychologue, assistants sociaux, instruction d'un dossier MDPH,...) • Exprimer l'impact de la maladie sur la vie quotidienne et mettre en place des stratégies d'adaptation

Quelle place pour le CYC et le RTX ?

GPA ou PAM active, en poussée initiale ou en rechute

CYC

Préférentiellement si:

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

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**
- **Antécédent de cancer ou hémopathie**

MTX

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

Quelle place pour les échanges plasmatiques ?

Place des EPT

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

- Patients ayant une **HIA sévère** (hémoptysie massive, détresse respiratoire aiguë) avec imagerie évocatrice et/ou confirmée par le LBA
- Patients se présentant avec une **GHRP 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 associées au CYC ou au RTX

Réalisation de 7 EPT sur une période de 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

Quelques exemples

Comment traiter les GPA trachéo-bronchiques?

- Les formes trachéo-bronchiques, à savoir les sténoses, sont particulièrement **réfractaires aux traitements conventionnels** et représentent aujourd'hui **une des atteintes les plus difficiles** à prendre en charge.
- L'avis d'un centre de référence ou de compétences est fortement conseillé.
- Lorsqu'elles se manifestent dans un contexte d'évolutivité de la vascularite, le traitement repose habituellement sur l'association de **glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs**, en privilégiant le méthotrexate ou le cyclophosphamide comparativement au rituximab (consensus d'experts), et **souvent d'un geste endobronchique** devant être réalisé par une équipe habituée à ce type de prise en charge (dilatation, pose de stents, injections locales, ...).

Quelques exemples

Comment traiter les masses orbitaires ?

- En 2013, les recommandations du GFEV quant à l'utilisation du RTX, précisait que le RTX ne pouvait pas être recommandé en première intention chez les patients ayant des manifestations granulomateuses au premier plan, menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.
- Une étude rétrospective française récente chez 59 patients avec masse orbitaire rapportait un taux de réponse au traitement de 52% avec le CYC et de 91% avec le RTX. Sans permettre de comparaison entre ces stratégies thérapeutiques, ces données suggèrent néanmoins qu'**il est difficile de recommander une stratégie plus qu'une autre dans cette situation** en l'absence d'étude prospective spécifique.

Quel protocole de corticoïdes ?

- Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués.
- Le protocole PEXIVAS propose, **après des bolus de méthylprednisolone et en association à un immunosuppresseur**, un schéma de glucocorticoïdes à dose réduite, avec une décroissance rapide de la corticothérapie initialement mais le maintien d'une faible dose jusqu'à au moins 12 mois. Ce schéma semble particulièrement intéressant, mais le critère de jugement composite reposant sur la mortalité et/ou l'insuffisance rénale chronique terminale représentant un critère très « dur ».

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		

Place du Mepolizumab dans la GEPA ?

Asthme et/ou manifestations ORL persistantes avec cortico-dépendance >7,5 mg/j
(à discuter en cas de cortico-dépendance >5 mg/j si complications sévères de la corticothérapie)

- **Vérifier l'absence de RGO non traité ou d'exposition allergique ou médicaments (AINS)**
- **Vérifier la prise des β 2-agonistes de longue durée d'action et des corticoïdes inhalés (ZEPHIR)**
- **Introduction de SPIRIVA Respimat[®] si non prescrit**

Place du Mepolizumab dans la GEPA ?

Envisager la mise sous mépolizumab (anti-IL-5) en cas d'échec de la trithérapie inhalée

Bilan pré-anti-IL-5 pour évaluation objective :

- Questionnaire ACT, PAREO
- Scanner thoracique sans injection
- Epreuves fonctionnelles respiratoires

Présentation en RCA +++ pour validation de l'indication des anti-IL-5

Débuter à la dose de 100 mg/mois par voie SC de NUCALA® (mépolizumab)

Quelques exemples

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 avec positivité des ANCA.
- Le rituximab est aussi à l'étude en traitement d'entretien de la GEPA dans l'essai contrôlé MAINRITSEG. Les seules données actuelles dont on dispose reposent sur de courtes études rétrospectives qui ont suggéré que le rituximab pourrait avoir un intérêt en traitement d'entretien de la GEPA.

Messages clés

- **Sortie imminente du PNDS Vasculaires Nécrosantes**
- **Multiplication des RCTs et accélération croissante des avancées thérapeutiques**
 - **Crus 2019 : PEXIVAS, MAINRITSAN3**
 - **A venir prochainement : ADVOCATE**
 - **Etudes en cours ou à venir : RITAZAREM, REOVAS, EMERGE, MAINRITSEG, STATVAS, PNEUMOVAS, MASTER-ANCA, CINEVAS, ABROGATE, TAPIR, MAINEPSAN, RituxGoPro**
- **Une actualisation ne pourra plus attendre 12 ans**
- **Ne pas oublier la prise en charge des comorbidités +++**

Remerciements



Dr Hélène MAILLARD
Alexandra WILLEMS

Groupe de relecture

Pr AUDARD Vincent, Néphrologie, Henri Mondor
Pr AUMAITRE Olivier, Médecine Interne, Clermont-Ferrand
Dr BRIOT Karine, Rhumatologie, Cochin
Pr CACOUB Patrice, Médecine Interne, Pitié Salpêtrière
Pr CATHEBRAS, Médecine Interne, Saint Etienne
Pr CHAUVEAU Dominique, Néphrologie, Toulouse

Groupe de relecture

Pr CHOSIDOW Olivier, Dermatologie, Henri Mondor
Dr CHOUCHANA Laurent, Pharmacologie, Cochin
Pr COTTIN Vincent, Pneumologie, Lyon
Pr CORNEC Divi, Rhumatologie, Brest
M. DARBON Raphaël, association France Vasculaires
Pr DAUGAS Eric, Néphrologie, Bichat
Dr DIOT Elisabeth, Médecine Interne, Tours
Pr DUPIN Nicolas, Dermatologie, Cochin
Dr DUREL Cécile-Audrey, Médecine Interne, Lyon
Dr EL KAROUÏ Khalil, Néphrologie, Henri Mondor
Pr FAIN Olivier, Médecine Interne, Saint Antoine
Dr GOBERT Pierre, Néphrologie, Avignon
Pr GUILPAIN Philippe, Médecine Interne, Montpellier
Pr HACHULLA Eric, Médecine Interne, Lille
Pr HAMIDOU Mohamed, Médecine Interne, Nantes
Dr HUMMEL Aurélie, Néphrologie, Necker
Dr JACHJET Marie, Dermatologie, Saint Louis
Pr JOUNEAU Stéphane, Pneumologie, Rennes
Pr JOURDE CHICHE Noémie, Néphrologie, Marseille
Pr KARRAS Alexandre, Néphrologie, HEGP

Remerciements



Dr Hélène MAILLARD
Alexandra WILLEMS

Groupe de relecture

Dr LANDRON Cédric, Médecine Interne, Poitiers
Pr LE JEUNNE Claire, Médecine Interne, Cochin
Pr LEGA Jean-Christophe, Médecine Interne, Lyon
Dr MAILLARD Hélène, Filière FAI2R
Pr MARIETTE Xavier, Rhumatologie, Kremlin-Bicêtre
Dr MOREL Nathalie, Médecine Générale, Cochin
Dr PAGNOUX Christian, Mount Sinai Hospital, Toronto
Pr PAPO Thomas, Médecine Interne, Bichat
Dr PUECHAL Xavier, Médecine Interne, Cochin
Dr PUGNET Grégory, Médecine Interne, Toulouse
Dr QUEMENEUR Thomas, Médecine Interne,
Valenciennes
Dr REMY Philippe, Néphrologie, Henri Mondor
Dr SAMSON Maxime, Médecine Interne, Dijon
Pr TAILLE Camille, Pneumologie, Bichat
Pr VANDERGHEYNST Frédéric, Médecine Interne,
Bruxelles
Mme WILLEMS Alexandra, Filière FAI2R