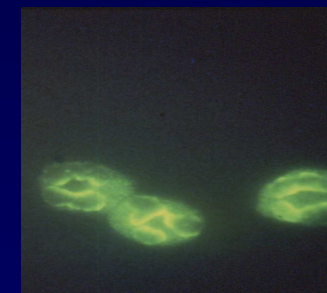
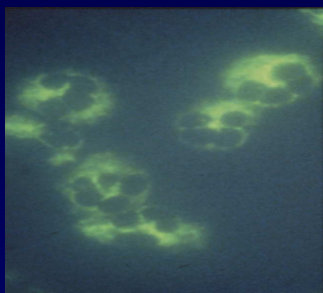




Comment traiter une vascularite systémique en 2008



Interface Rhumatologie - Dermatologie
19 mars 2008



Xavier Puéchal

Service de Rhumatologie

Centre de Compétences

« Maladies systémiques et auto-immunes rares »

Le Mans

Vascularites systémiques : CAT

- **Etiologie**
- Classification
- Extension
- Facteurs pronostiques

- Traitement

Vascularites secondaires

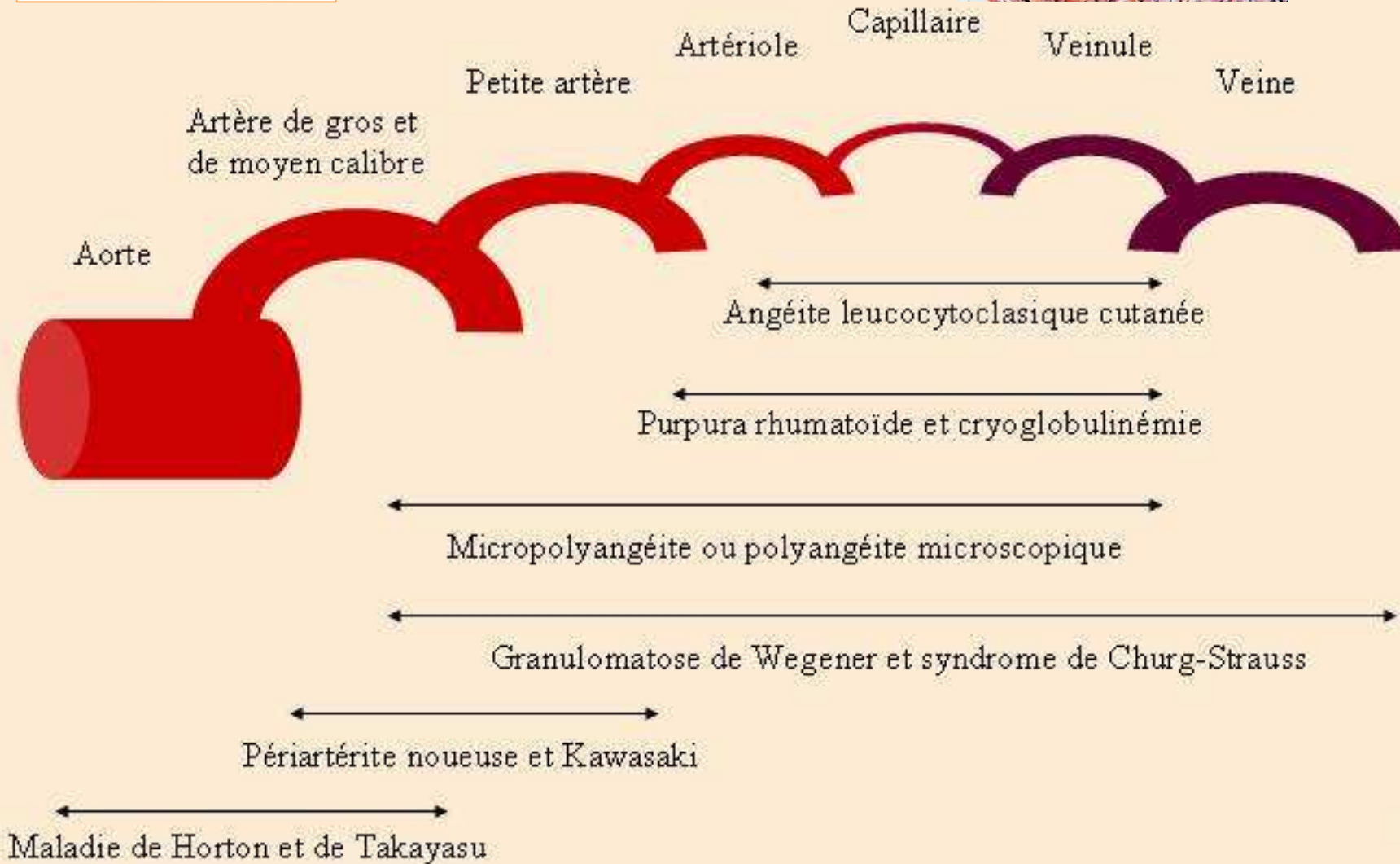
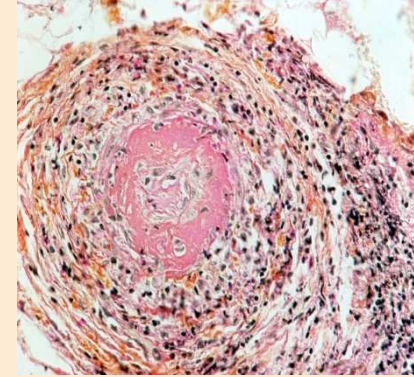
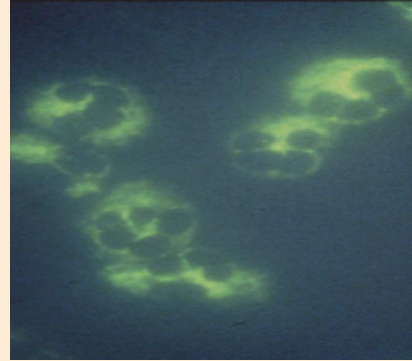
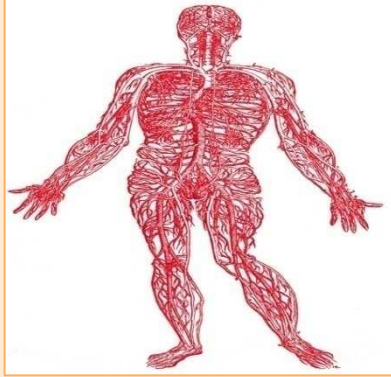
- Médicaments
- Infections (notamment endocardite, hépatite B, hépatite C, HIV mais nombreuses)
- Maladies auto-immunes (PR, GS, LES, etc...)
- Cryoglobulinémie
- Paranéoplasiques

Les vascularites secondaires sont le plus souvent des vascularites des vaisseaux de petit calibre

Vascularites systémiques : CAT

- Etiologie
- **Classification**
- Extension
- Facteurs pronostiques

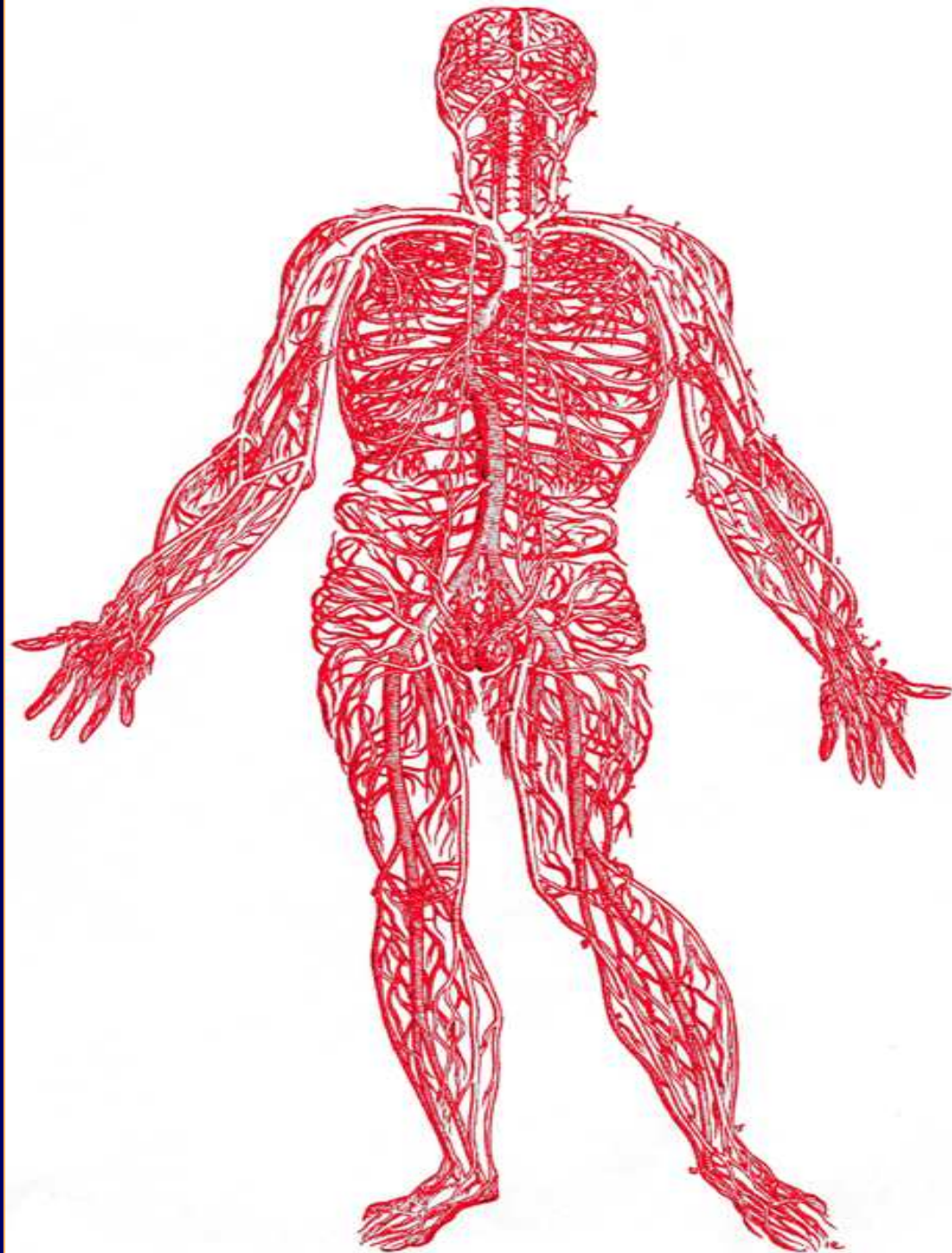
- Traitement



Vascularites systémiques : CAT

- Etiologie
- Classification
- **Extension**
- Facteurs pronostiques

- Traitement



Expression clinique des vascularites systémiques

Arthralgies inflammatoires
Polyarthrite

Néphropathie vasculaire
GNEC

Multinévrite
Polyneuropathie

AVC
Epilepsie
Démence

Hémorragie digestive
Perforation

Purpura
Raynaud
Nécroses
Thromboses

Hémorragie alvéolaire
Nodules
Infiltrats

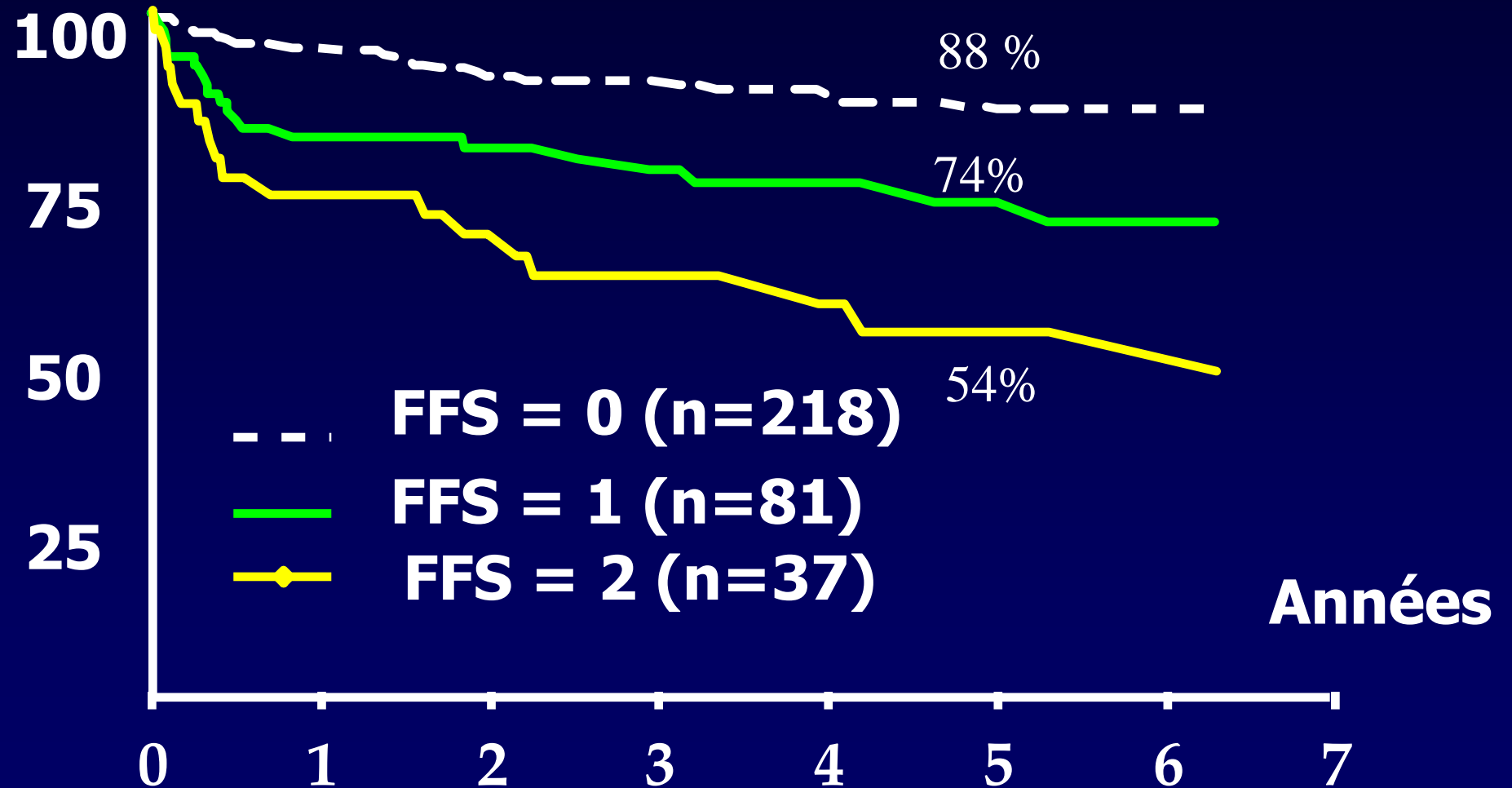
Vascularites systémiques : CAT

- Etiologie
- Classification
- Extension
- Facteurs pronostiques
- Traitement

Five Factor Score PAN-MPA-SCS

- Protéinurie > 1 g/j
- Créatininémie > 140 $\mu\text{m} / \text{l}$
- Atteinte digestive
- Cardiomyopathie spécifique
- Atteinte du SNC

Survie selon FFS PAN-MPA-SCS



Vascularites systémiques : CAT

- Etiologie
- Classification
- Extension
- Facteurs pronostiques
- **Traitement**

PAN-MPA-SCS : traitement

URGENCE

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

PAN-MPA-SCS : traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

PAN-MPA-SCS : traitement

Corticoïdes

- Survie 5 ans : 13 % à 48 %
Frohnert et al, Am J Med 1967 ; 43 : 8-14
- Amélioration de la survie confirmée par toutes les études ultérieures
- Prednisone : 1 mg/kg/j
- Durée \leq 12-18 mois, selon l'évolution

PAN-MPA-SCS : traitement

Corticoïdes en bolus

- Fièvre, altération de l'état général
- Douleurs abdominales = tableau perforatif
- Hémorragie digestive spécifique
- Phase d'installation d'une polyneuropathie
- Insuffisance rénale progressive
(néphropathie vasculaire ou GNEC)
- Méthylprednisolone : 15mg/kg x 1-3 j

PAN-MPA-SCS de bon pronostic : Résultat des corticoïdes seuls à 5 ans

	PAN-MPA	SCS
FFS = 0	(n=124)	(n=72)
Rémission	84%	93%
Rémission sans rechute/aggravation	58%	48%

- ➡ Absence de nécessité des IS pour certains patients
- ➡ Attention à ne pas donner trop de corticoïdes

PAN-MPA-SCS : traitement

- Corticoïdes
- **Immunosuppresseurs**
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

PAN-MPA-SCS : traitement

IS, cyclophosphamide

- Groupe de la PAN, Wegener : corticorésistance
CS : 22 mois, CYC PO, 14/17 pts : amélioration
Fauci et al, NEJM 1979 ; 301 : 235-8
- Dans la granulomatose de Wegener :
 - CYC a transformé la survie,
 - classification +++

PAN-MPA-SCS : traitement

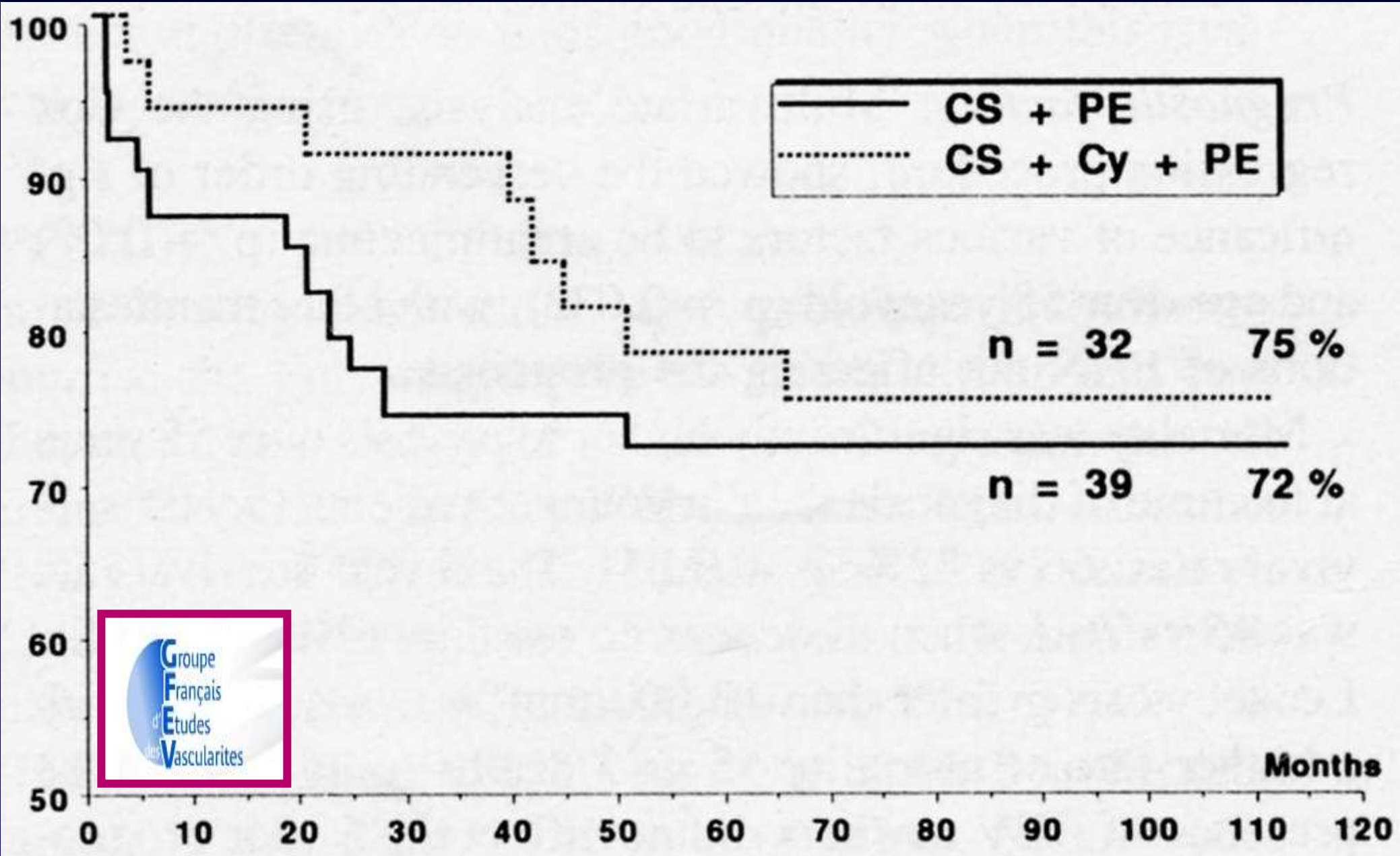
IS, cyclophosphamide 1ère intention : amélioration de la survie ?

- Etude prospective randomisée multicentrique
- CYC : 2 mg/kg/j, 12 mois, mais gravité variable

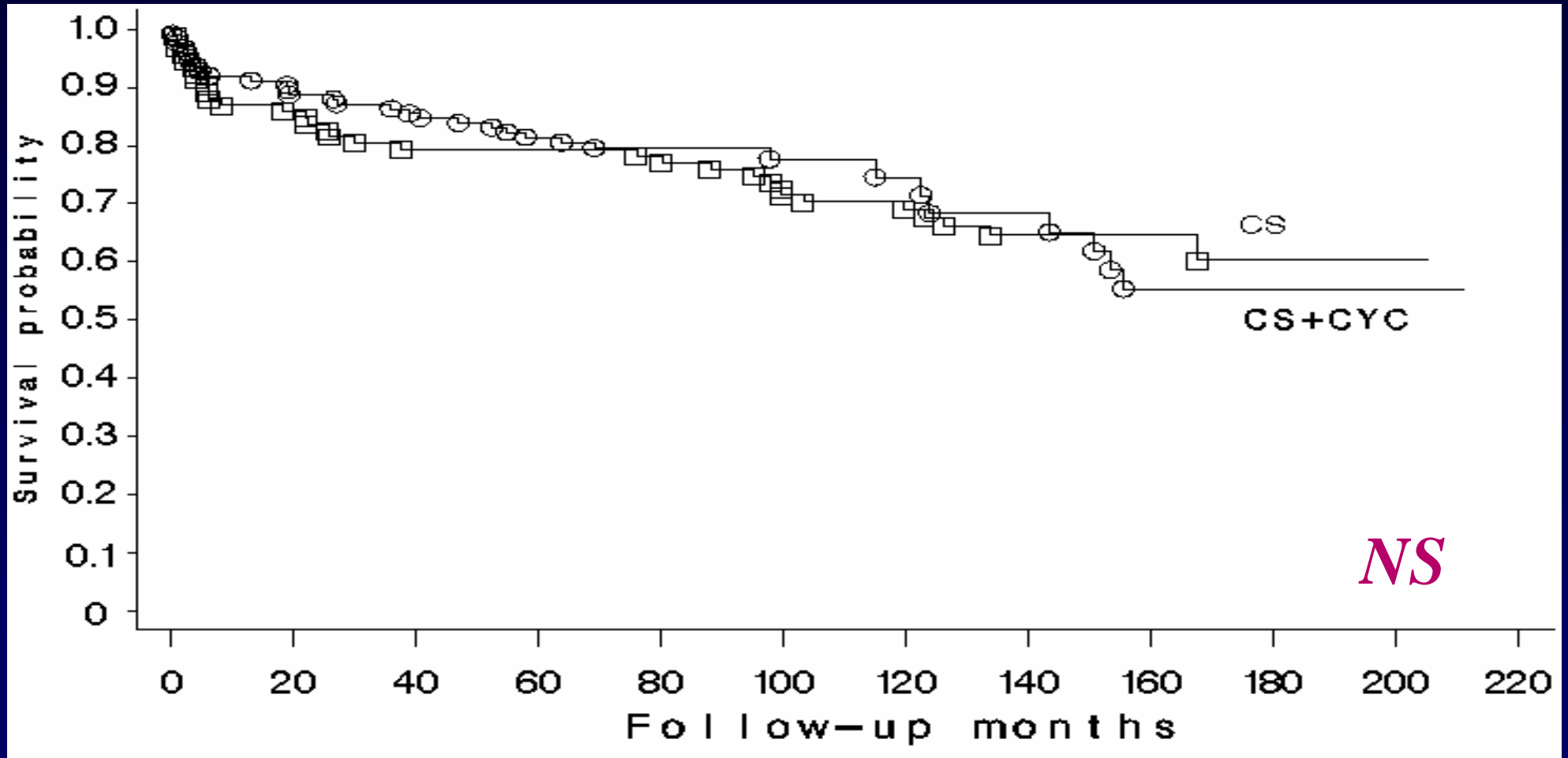
	CS + EP (n=39)	CS + EP + CYC (n=32)
Survie 10 ans	72 %	75%
Rechutes	38,5 %	9,4 % (p<0,001)

Guillevin et al, J Rheumatol 1991 ; 18 ; 567-74

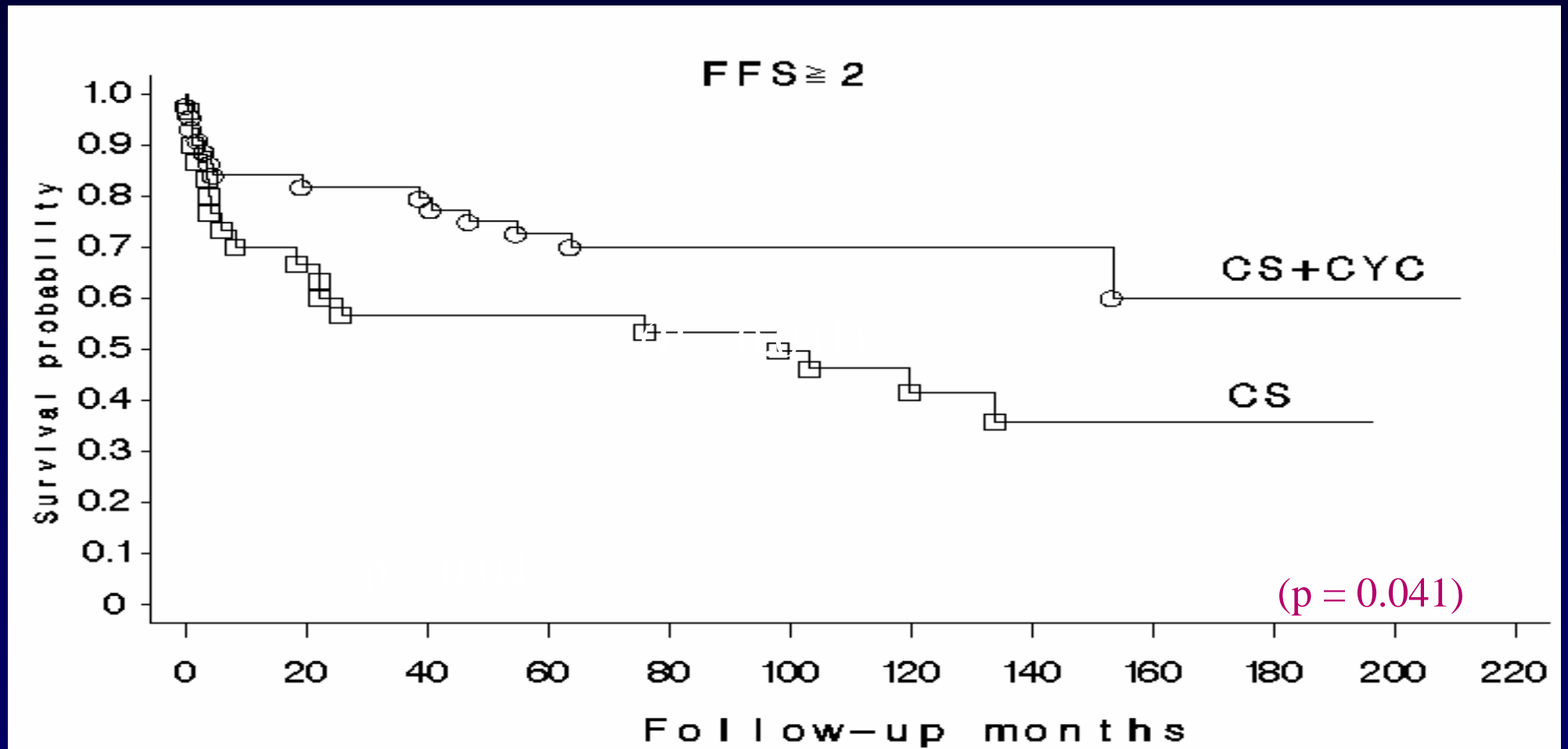
➔ **CYC n'améliore pas la survie de façon globale des PAN-MPA-SCS de gravité variable** mais permet un meilleur contrôle en diminuant les rechutes



Méta-analyse Survie de 215 MPA-PAN-SCS en fonction de la prise de cyclophosphamide



Méta-analyse Survie de 215 MPA-PAN-SCS en fonction du cyclophosphamide et du FFS



Gayraud et al, Arthritis Rheum 2001 ; 44 : 666-75

➔ **CYC : amélioration de la survie des PAN-MPA-SCS de mauvais pronostic**

PAN-MPA-SCS : traitement

IS, efficacité du cyclophosphamide en 2ème intention ?

- Corticorésistance : 14/17 CYC PO efficace

Fauci et al, NEJM 1979 ; 301 : 235-8

- Etude prospective : 14 pts échec CS ou CS + EP

CYC : 2 mg/kg/j, 12 mois

Contrôle satisfaisant de la maladie

Guillevin et al, Arthritis Rheum 1992 ; 35 : 208-15

- Etude prospective PAN-MPA BP : 121 patients analysables

88 patients : 72,7 % en rémission complète

108 patients : 89,2 % vivants suivi moyen : 39 +/- 29 mois



➡ Indication formelle en cas de corticorésistance

MPA-PAN-SCS-Wegener : traitement

IS, cyclophosphamide IV ou PO ?

- Efficacité comparable pour obtention de la rémission
- Moitié moins d'effets secondaires avec CYC IV
(NIH CYC PO : K vessie x 33, LNH x 11, tumeurs solides x 2,4)
- Rechutes possiblement plus fréquentes avec CYC IV
▶ / 3 semaines GW MPA
- Echappement CYC IV ; contrôle possible PO



GW-MPA : traitement

CYCLOPS

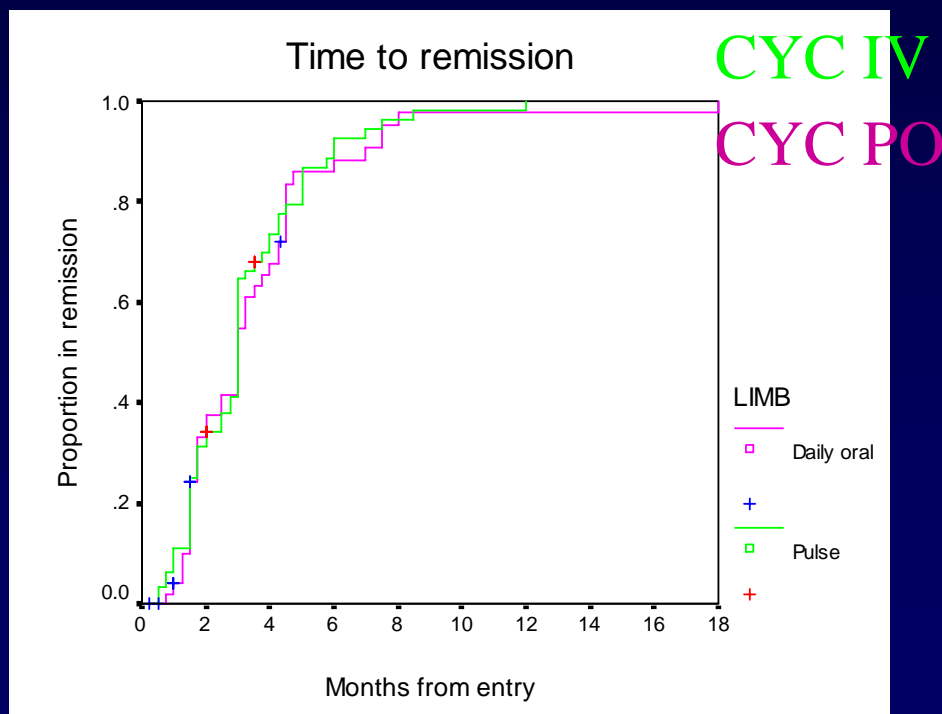
- GW ou MPA avec atteinte rénale, mais créat. $< 500 \mu\text{mol/l}$
- 160 patients inclus
- randomisation
 - CYC oral (2 mg/kg/j) vs. CYC IV (15 mg/kg/2–3 sem.)
 - pendant 6–12 mois
 - puis AZA (2 mg/kg/j)
- critères d'évaluation
 - « période sans maladie » (suivi de 18 mois)
 - taux de rémission



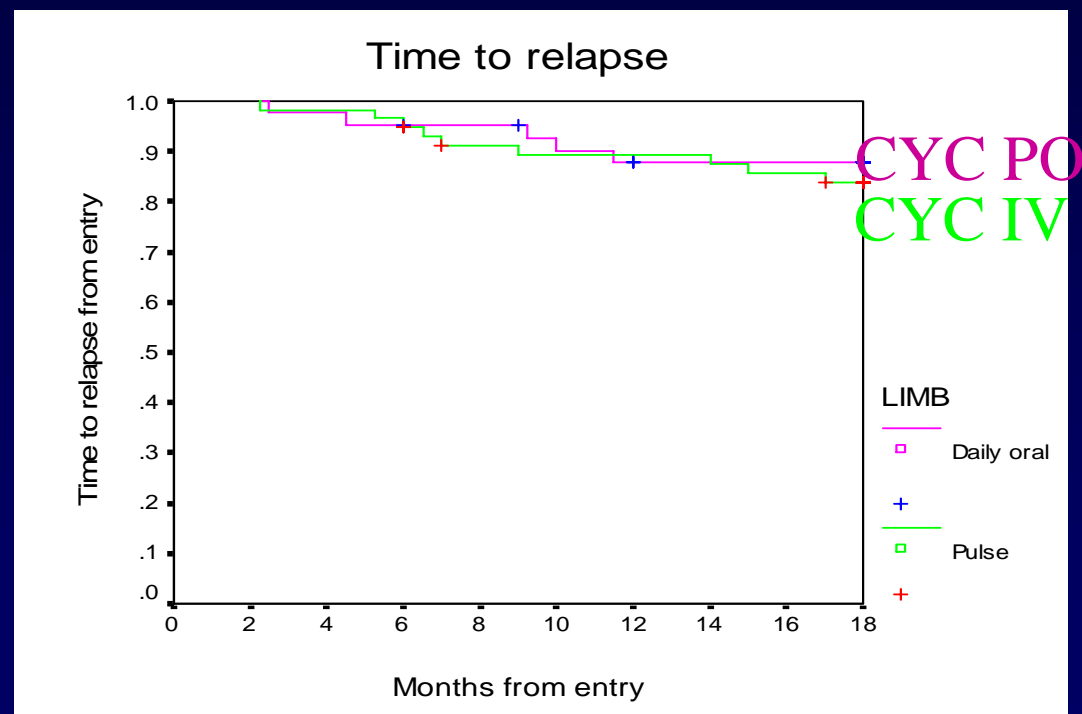
GW-MPA : traitement

CYCLOPS confirme les études françaises et la méta-analyse

Time to remission



Time to relapse



➔ voie IV de CYC en première intention



GW-MPA : traitement

IS, cyclophosphamide : durée en induction ?

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies

David Jayne, F.R.C.P., Niels Rasmussen, M.D., Konrad Andrassy, M.D.,
Paul Bacon, F.R.C.P., Jan Willem Cohen Tervaert, Ph.D., Jolanta Dadoniené, Ph.D.,
Agneta Ekstrand, M.D., Gill Gaskin, Ph.D., Gina Gregorini, M.D.,
Kirsten de Groot, M.D., Wolfgang Gross, M.D., E. Christiaan Hagen, M.D.,
Eduardo Mirapeix, M.D., Erna Pettersson, Ph.D., Carl Siegert, M.D.,
Alberto Sinico, Ph.D., Vladimir Tesar, Ph.D., Kerstin Westman, Ph.D.,
and Charles Pusey, F.R.C.P., for the European Vasculitis Study Group*

CYCAZAREM

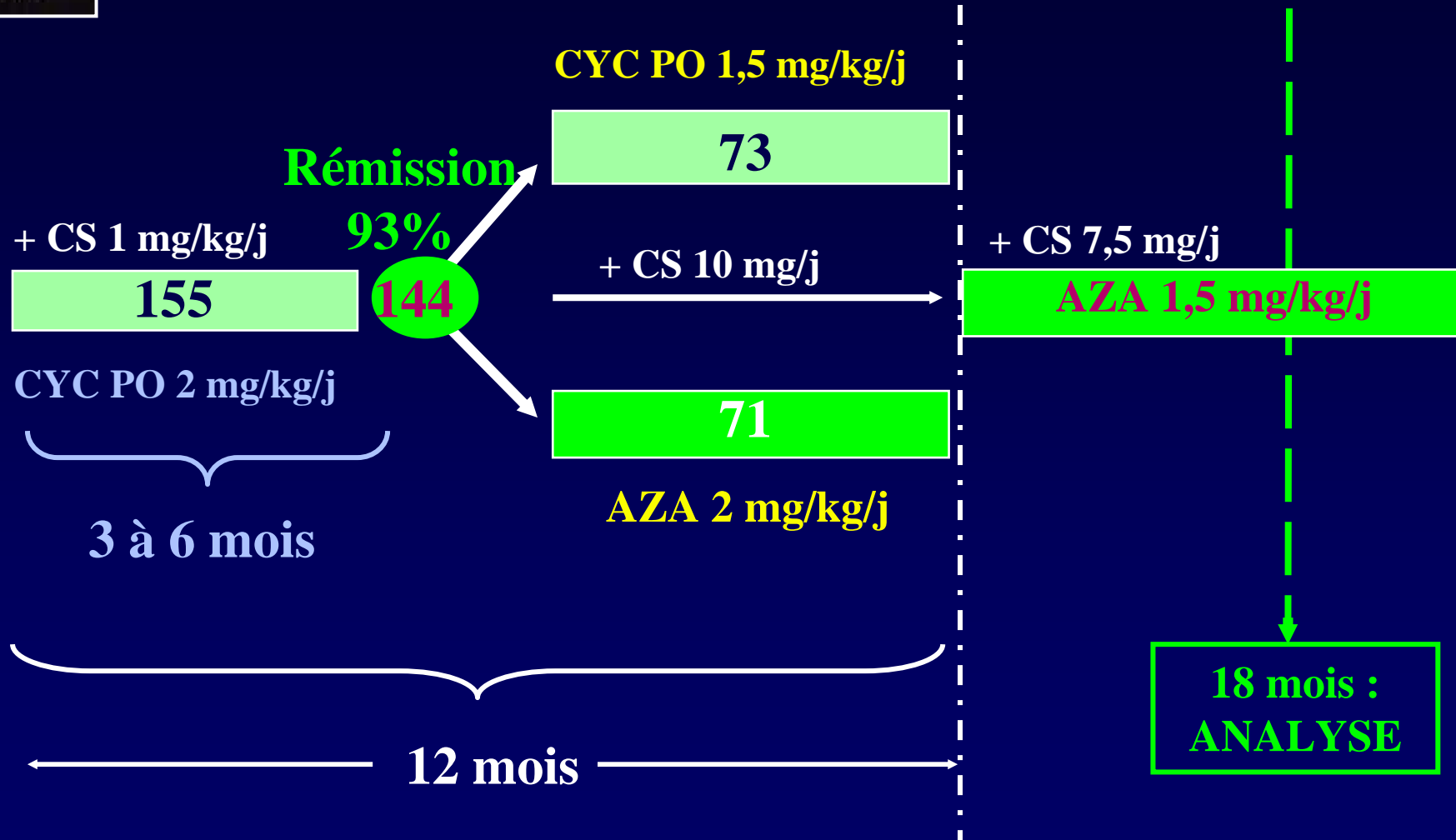
Jayne et al, N Engl J Med 2003 ; 349 : 36-44



CYCAZAREM

GW-MPA : traitement

GW et MPA systémiques (créatininémie $\leq 500 \mu\text{mol/l}$)





GW-MPA : traitement

CYCAZAREM

Taux de rechute à 18 mois :

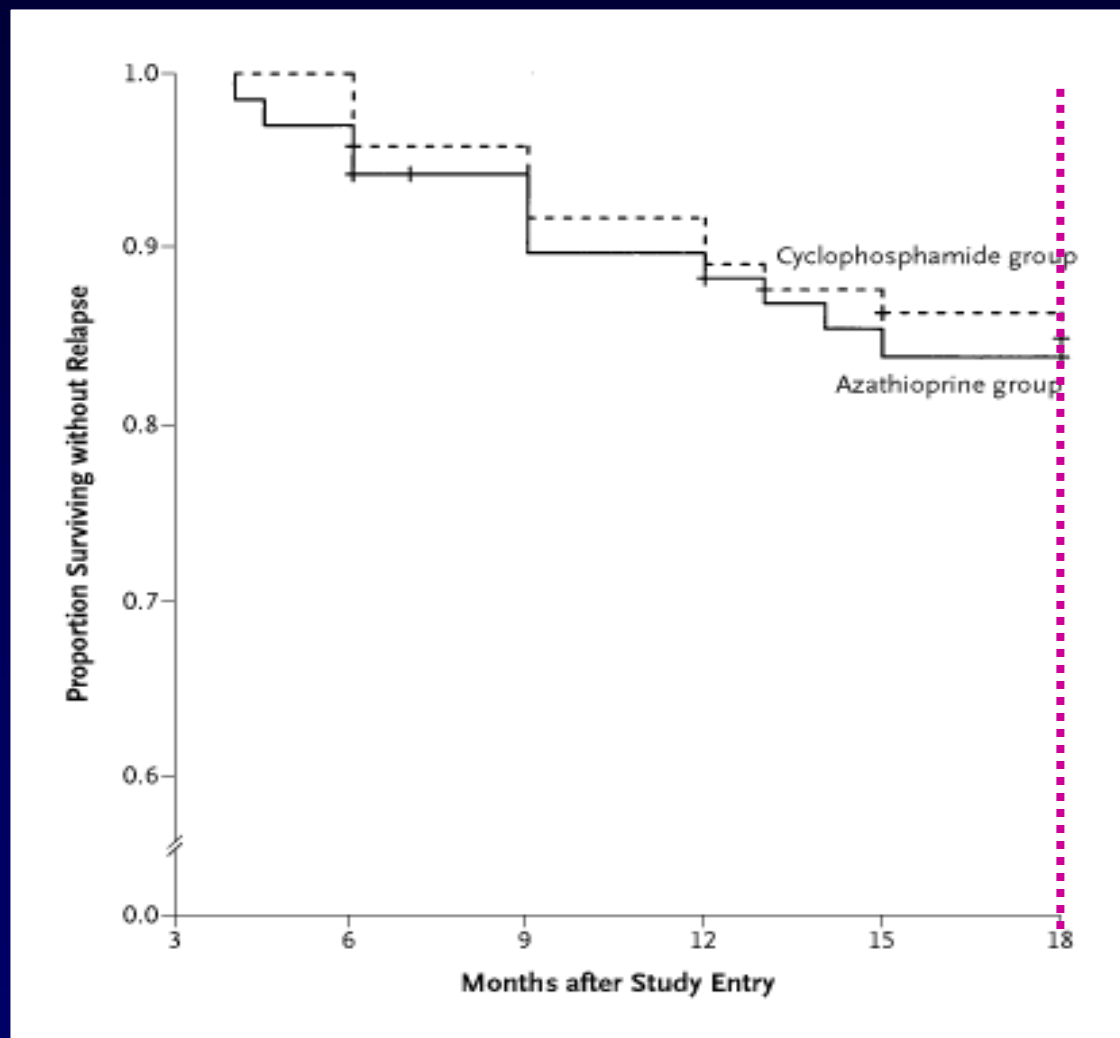
n = 144

AZA 15.5%

CYC 13.7%

p = 0.65

(MPA 8%, GW 18%)



GW-MPA : traitement

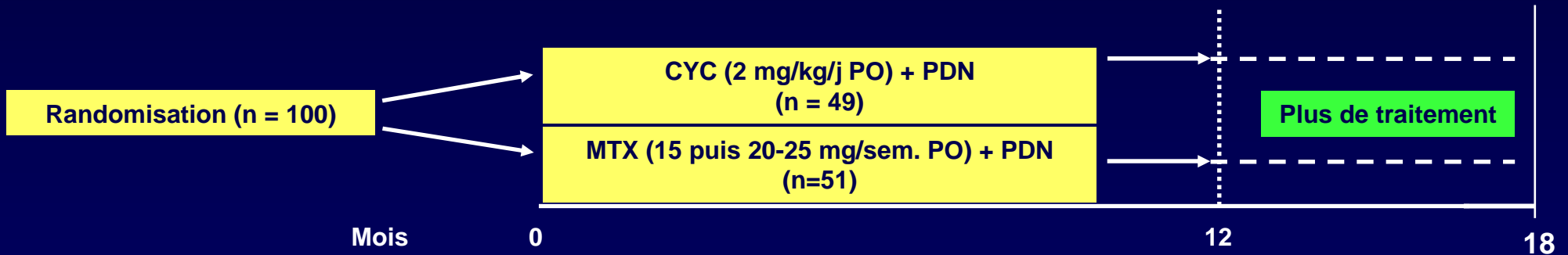
IS, cyclophosphamide : durée en induction ?

- ➔ **Traitement d'induction court par CYC**
- ➔ **Passage au traitement d'entretien dès la rémission (entre 3 et 6 mois)**

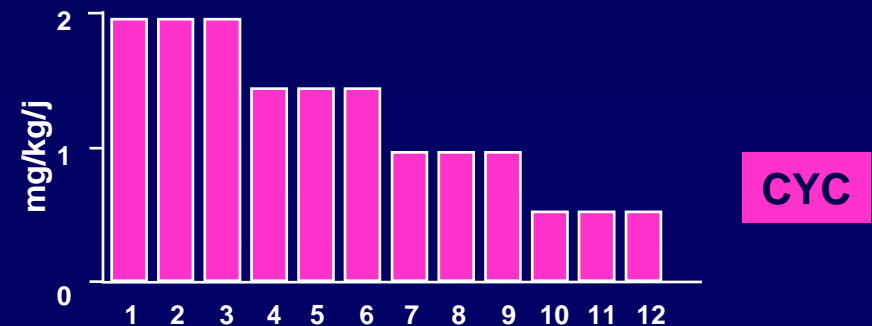
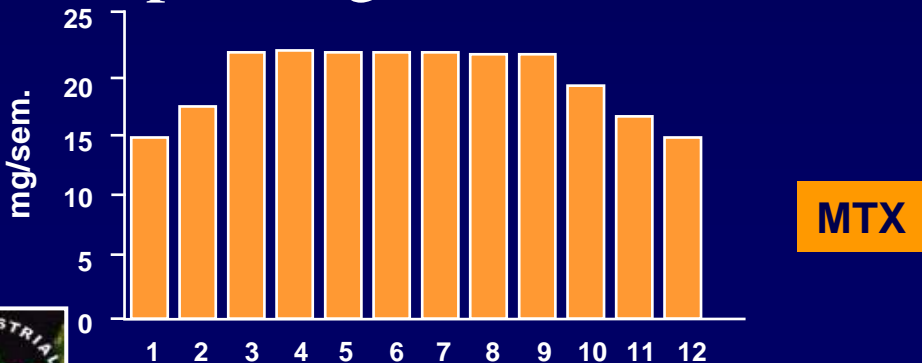
IS, MTX à l'induction de GW ou MPA ?

Traitement d'attaque du Wegener et des vascularites ANCA peu sévères

Wegener ou polyangéite microscopique avec créatinine < 150 et sans atteinte vitale



— posologie de **MTX** et de **CYC** pendant les 12 mois





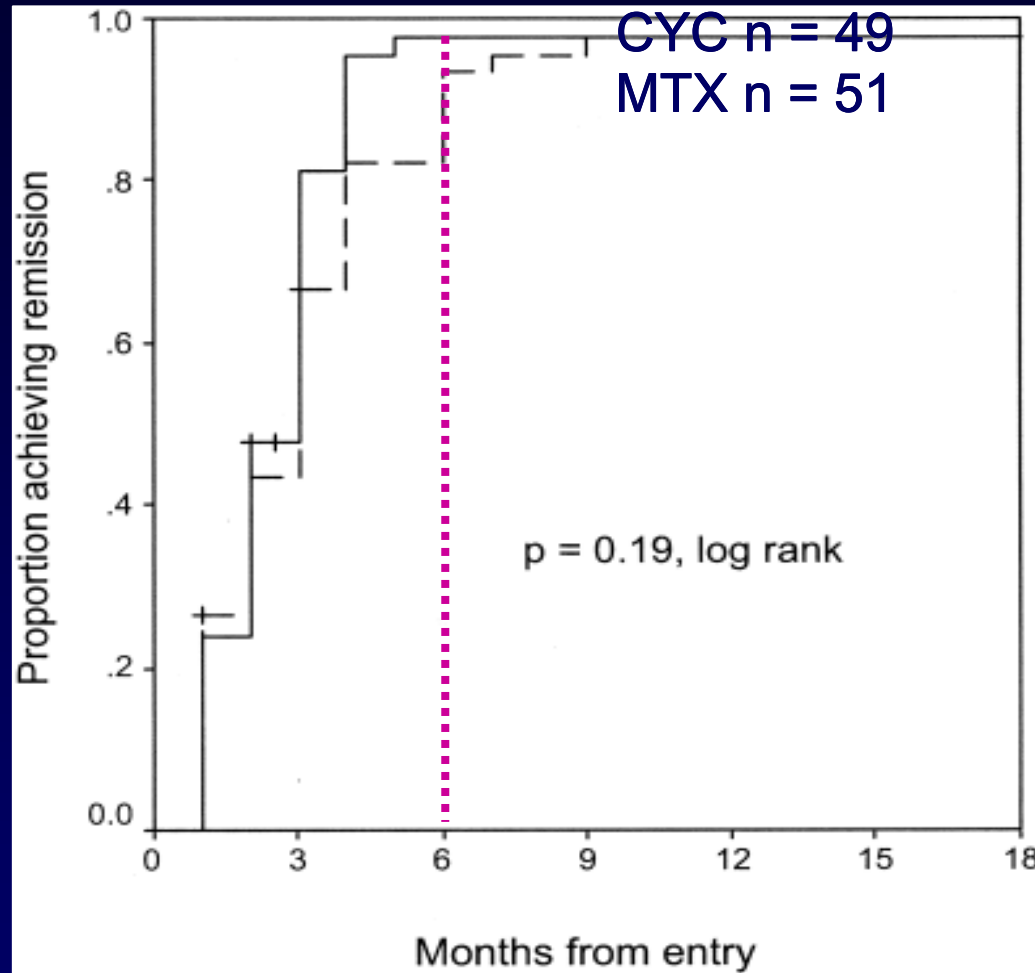
NORAM

CYC n = 49
MTX n = 51

MTX : rémission +
lente à obtenir si

~ DEI > 10

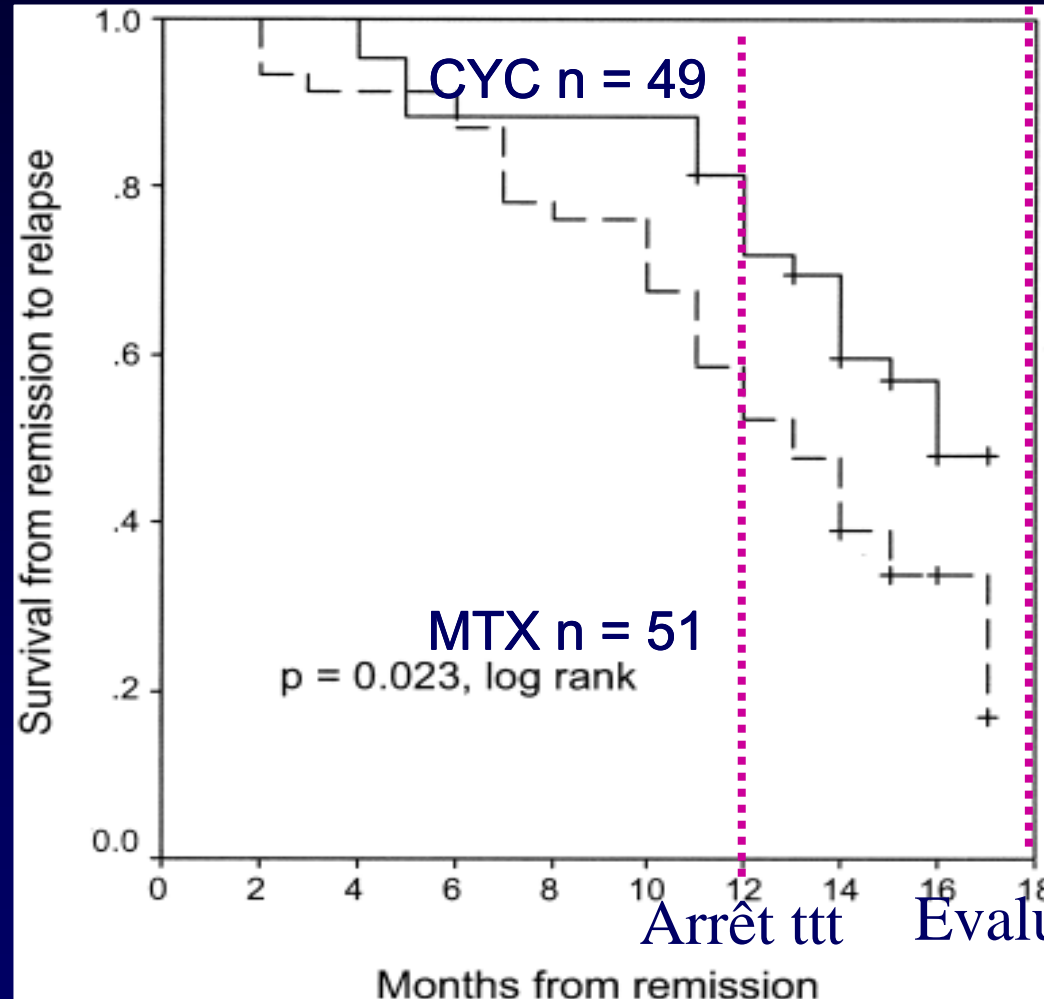
~ Atteinte
pulmonaire



Taux de rémission à 6 mois : 93.5% (CYC) vs. 89.8% (MTX)



NORAM



MTX : rechutes +
précoces
13 mois vs 15 mois

Taux de rechute à 18 mois : 46.5% (CYC) vs. 69.5% (MTX)



IS, MTX à l'induction du Wegener ?

- ➔ **Possibilité de traiter certaines formes peu sévères et non rénales par MTX-CS plutôt que CYC-CS**
- ➔ **Nécessité ABSOLUE d'un traitement d'entretien (durée totale de ttt > 12 mois : 18-24 mois)**

PAN-MPA-SCS : traitement

IS, traitement d'entretien après le cyclophosphamide

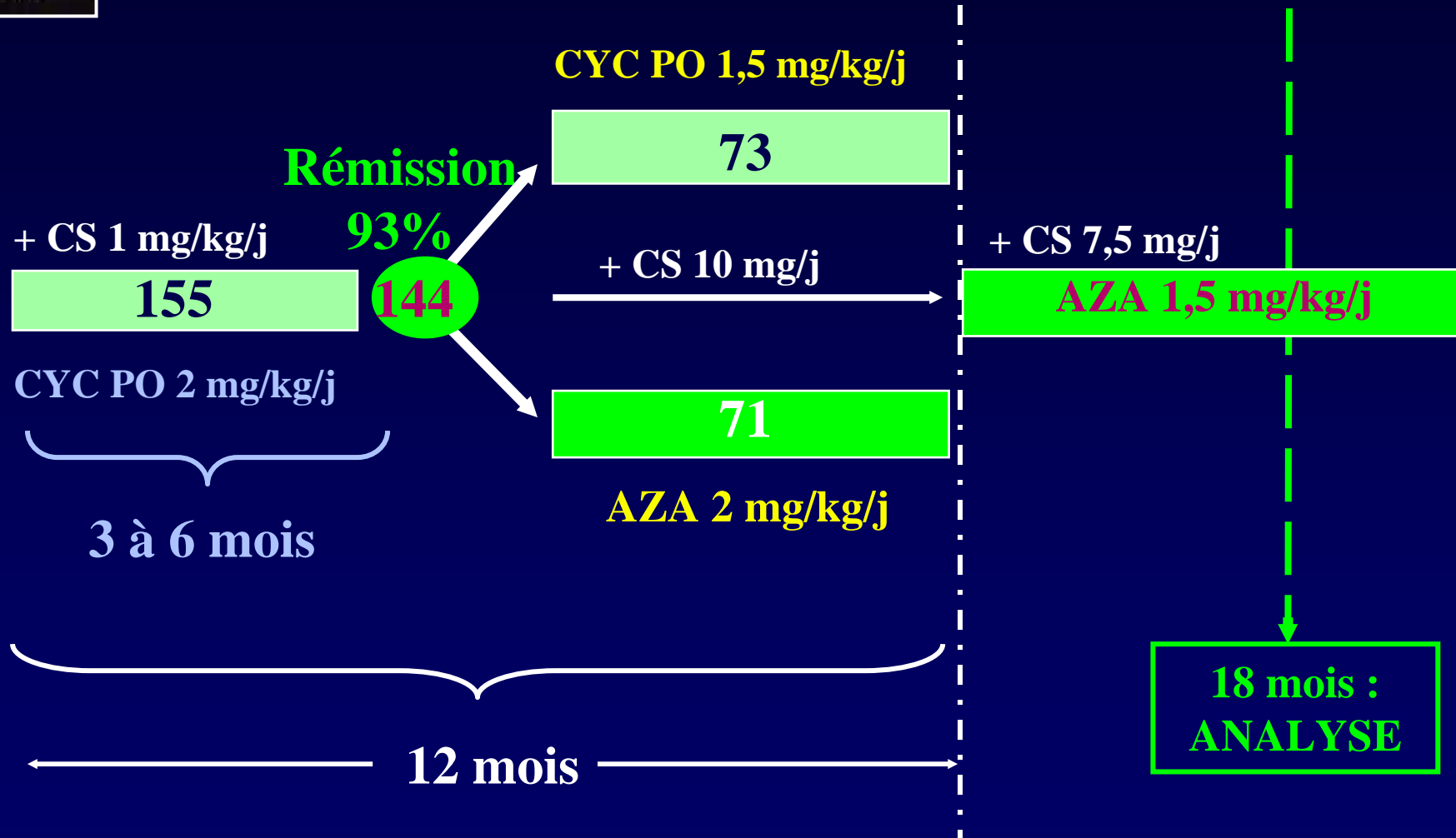
- Obtention d'une rémission avec le cyclophosphamide : dans plus de 80 % des cas
- Traitement d'entretien :
 - AZA
 - MTX
 - MMF
 - CYC



CYCAZAREM

GW-MPA : traitement

GW et MPA systémiques (créatininémie $\leq 500 \mu\text{mol/l}$)





GW-MPA : traitement

CYCAZAREM

Taux de rechute à 18 mois :

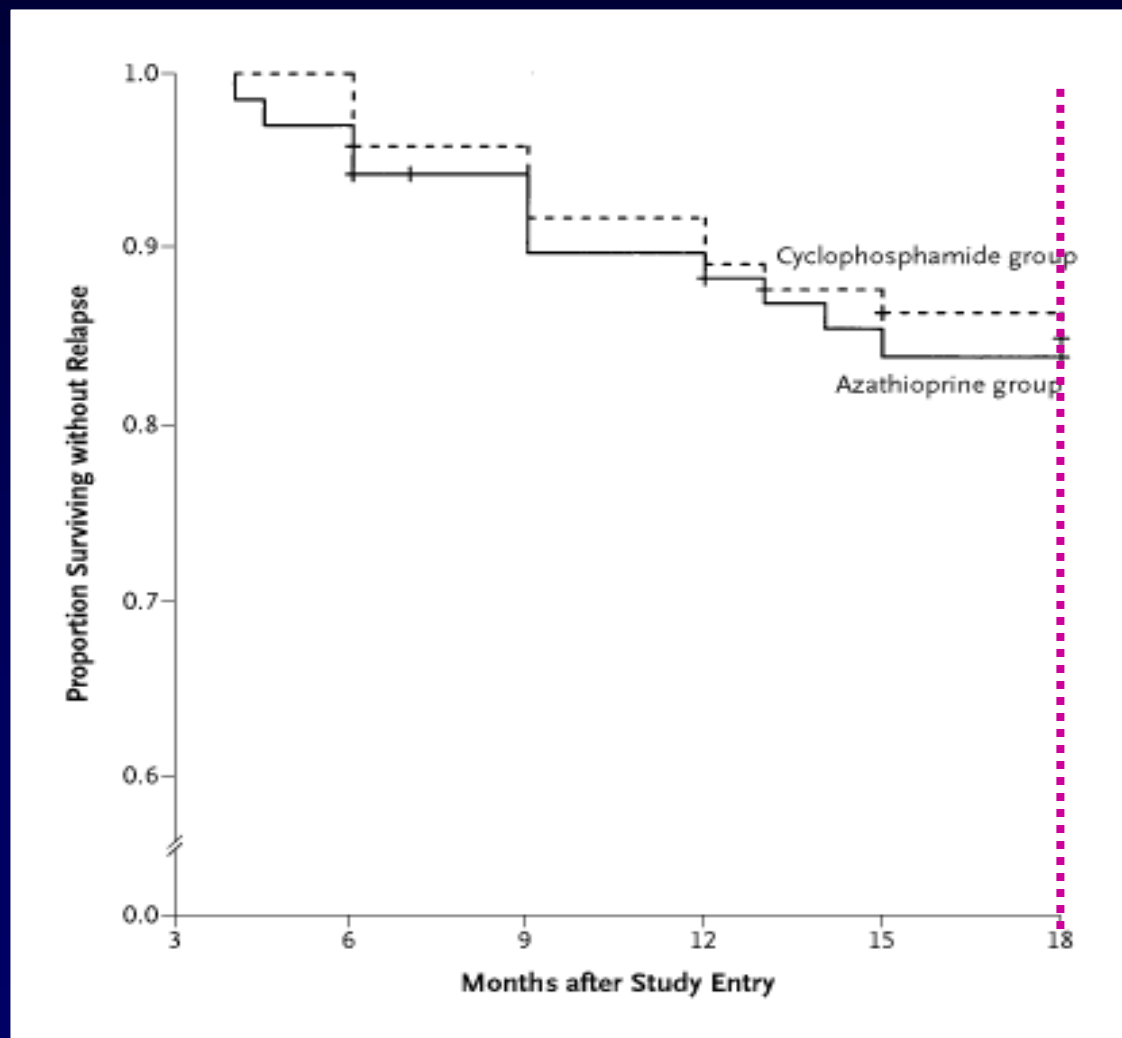
n = 144

AZA 15.5%

CYC 13.7%

p = 0.65

(MPA 8%, GW 18%)



WEGENT



Hôpital Cochin

AZA ou MTX en entretien ?

Maladie de Wegener systémique:

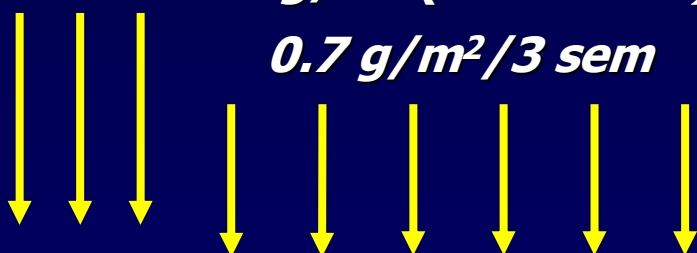
- ≥ 2 organes atteints
- atteinte rénale
- 1 organe + signes généraux

Polyangéite microscopique:

Si FFS ≥ 1

Arrêt CS 2 ans

CYCIV 0.6 g/m² (J1 J15 J30)



6 à 12 mois

IMUREL 2 mg/kg/j

Ou

METHOTREXATE 25 mg/sem

Bactrim Forte
2 cp/j

12 MOIS

...2 ans

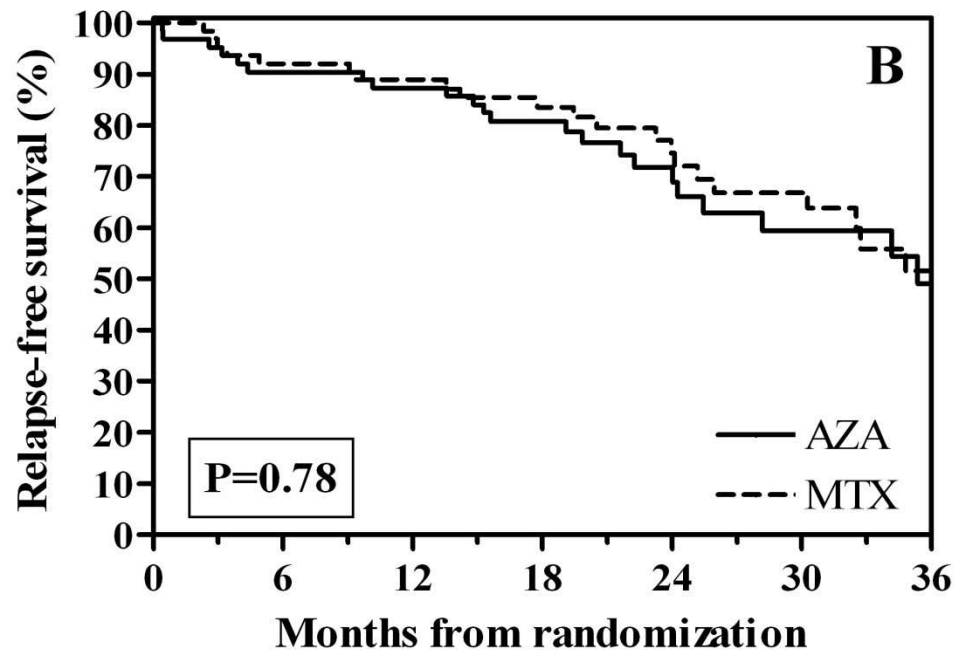
3 bolus consolidation
6,7 mois
10,1 bolus
TTT d'ATTAQUE

TTT d'ENTRETIEN

WEGENT

	AZA n = 63	MTX n = 63	<i>p</i>
Effets secondaires - Nombre de patients (%)	29 (46%)	35 (55.6%)	0.29
Effets secondaires létaux ou conduisant à l'arrêt du trait. - Nombre de patients (%)	7 (11.1%)	12 (19%)	0.21
- Hazard ratio		1.65 (0.65–4.18)	0.29
Survie sans rechute (HR)	0.92 (0.52–1.65)		0.78
Survie sans rechute ni événement secondaire sérieux (HR)	1.30 (0.77–2.20)		0.33

Courbe de survie sans rechute



No. at risk

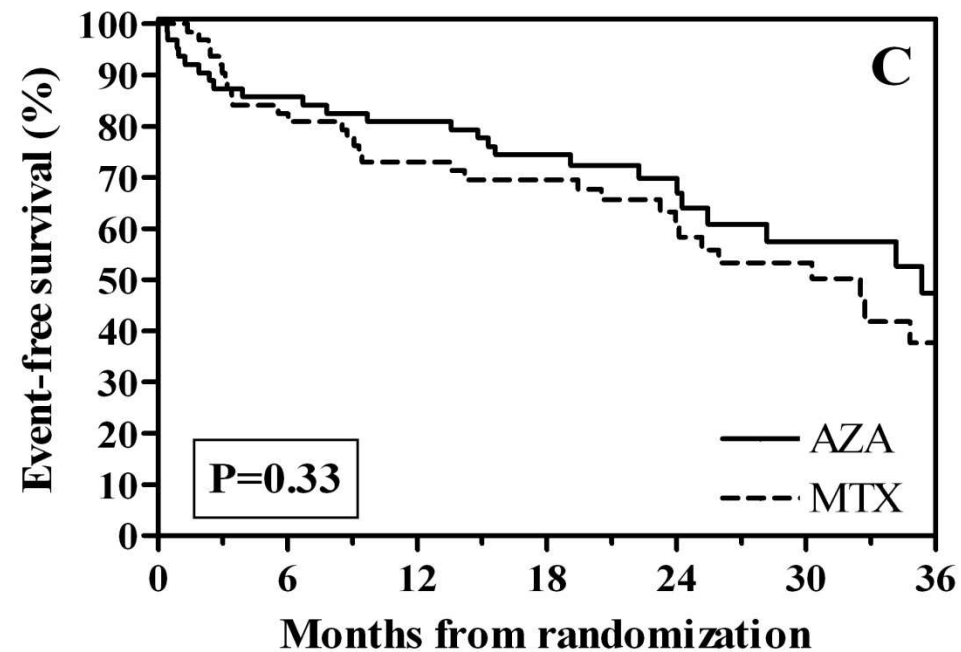
Azathioprine	63	57	54	43	25	14	9
Methotrexate	63	58	53	44	30	22	11

Taux de rechute à 3 ans :

AZA : 50,1 %

MTX : 46,7 %

Courbe de survie sans rechute ni effet secondaire sévère



No. at risk

Azathioprine	63	54	50	39	24	14	9
Methotrexate	63	53	45	38	25	17	9

WEGENT

- Efficacité comparable de l'AZA et du MTX en traitement d'entretien
- Taux de rechute encore important...

Taux de rechute des vascularites ANCA+

Etude	Suivi depuis le diagnostic	Taux de rechute
WEGENT (n = 126)	37,3 mois	à 18 mois : AZA 17,8% vs MTX 13,7% NS À 36 mois : AZA 50,1% vs MTX 46,7% NS
CYCAZAREM (n = 144)	18 mois	à 18 mois : AZA 15,5% vs CYC 13,7% NS
WGET (n = 180)	27 mois	à 27 mois : MTX/AZA 32,8% vs MTX/AZA+ETA 30,6%

PAN-MPA-GW-SCS : traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

Echanges plasmatiques

Indications en 2008 :

- Vascularites virales
- Vascularites ANCA + avec créatinine > 500 mmol/l (MEPEX)
- Hémorragies alvéolaires sévères (Jennette)
- Rechutes sévères ?

Echanges plasmatiques

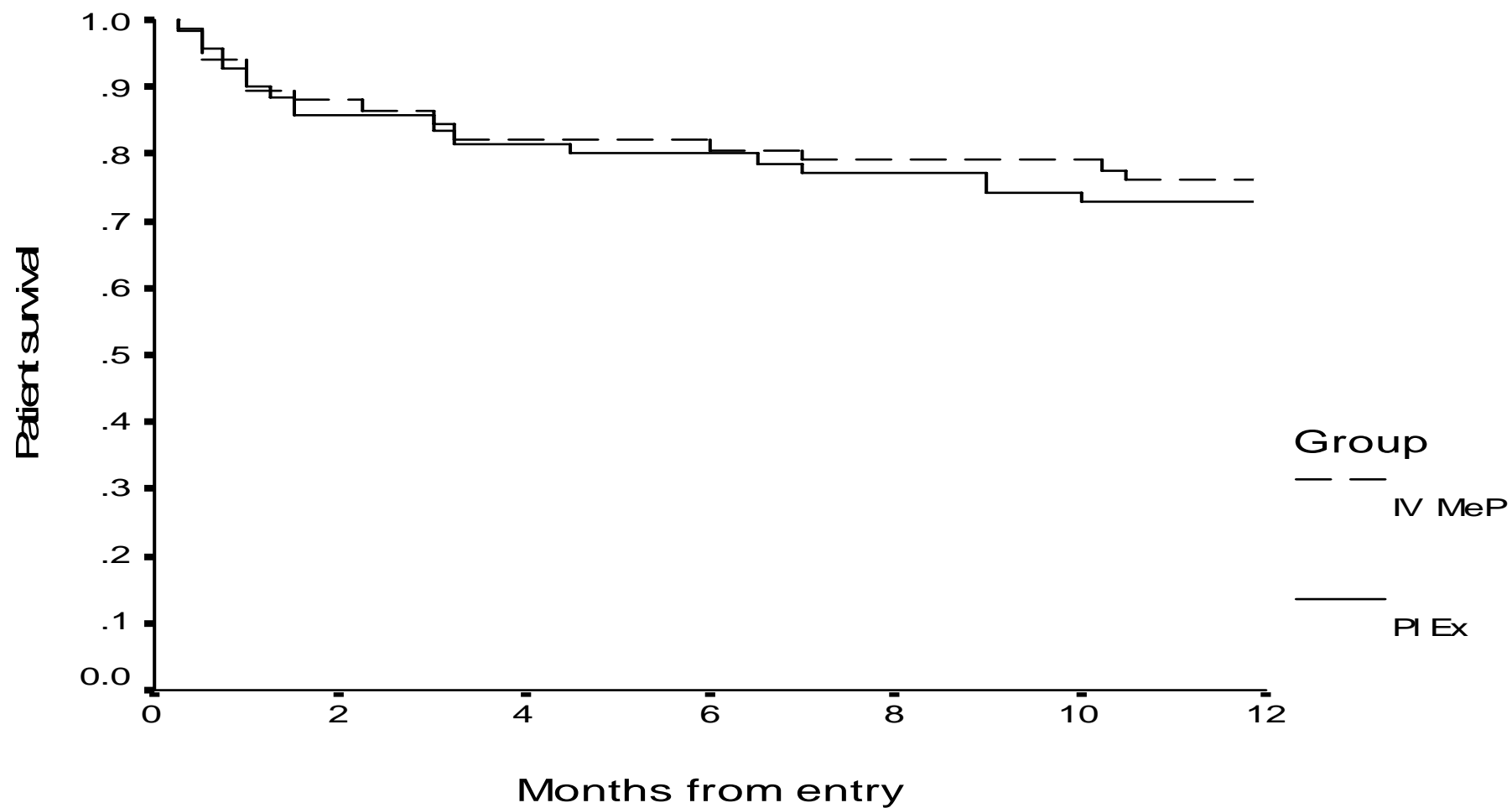
MEPEX



- Randomisation bolus MP et EP
 - vascularites ANCA +
 - créatininémie $> 500 \mu\text{mol/L}$
 - 150 patients

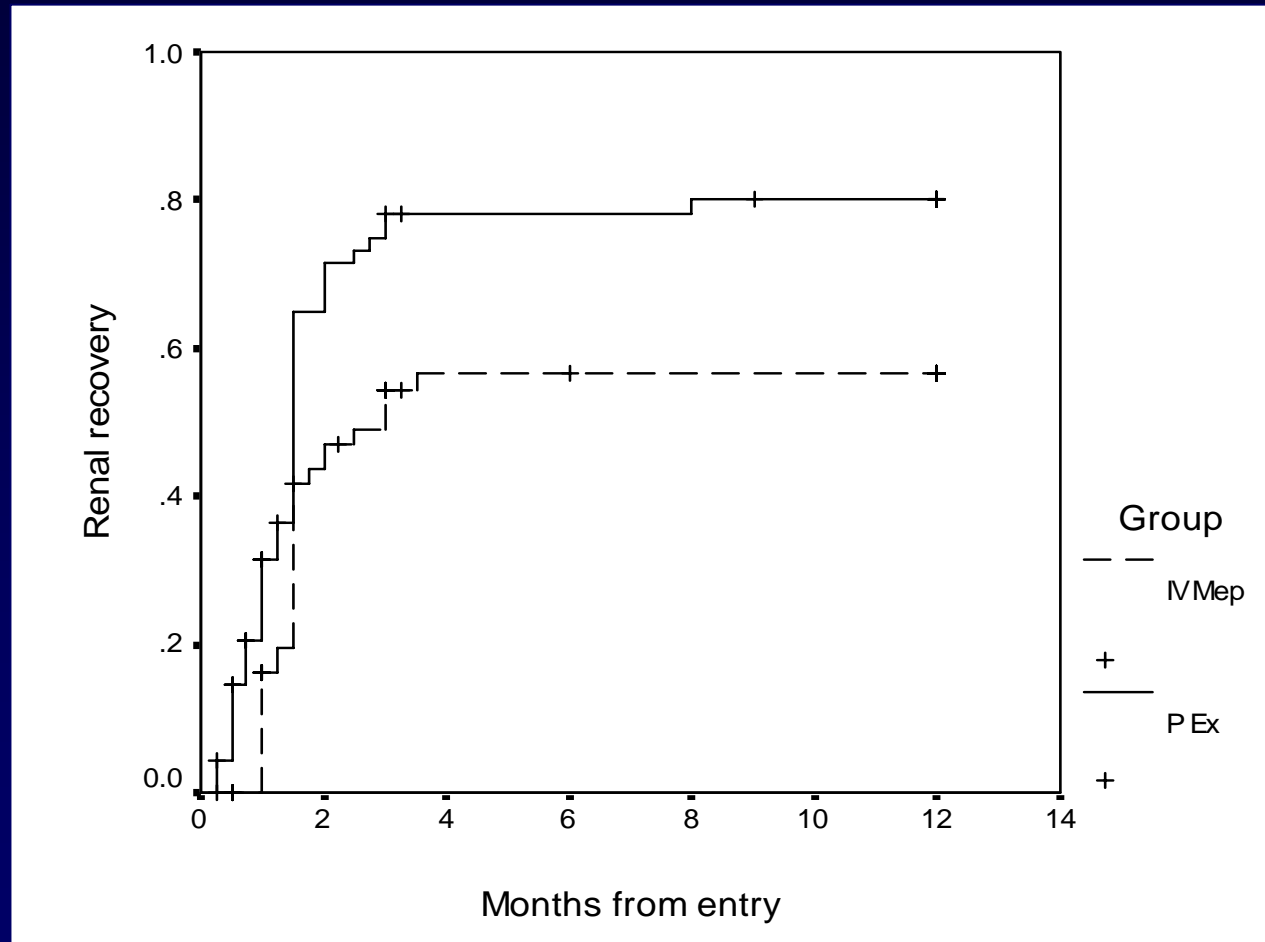
Echanges plasmatiques

MEPEX





Récupération rénale



PAN-MPA-SCS : traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- **Immunoglobulines IV**
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

PAN-MPA-GW-SCS : traitement

Immunoglobulines IV



- Etude prospective, ouverte, non randomisée, rechute de vascularite ANCA +
- Perfusions mensuelles pdt 6 mois (0,5 mg/kg x 4 j) sans possibilité de modification des IS lorsqu'ils étaient associés
- puis traitement libre
- évaluation à M9 et M24

PAN-MPA-GW-SCS : traitement

Immunoglobulines IV



- 21 patients inclus
- Réponse initiale : 20/21
- M9 : 13 RC + 1 RP dont 8/14 RC persistent à M24,
7 rechutes
- M24 : 7 RC + 10 RC avec modification thérapeutique
2 RP, 2 rechutes
- Bonne tolérance

PAN-MPA-SCS : traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- **Biothérapies**
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

Infliximab

GW: traitement

- Compilation des études ouvertes :
 - 35 GW en échec thérapeutique
 - Obtention d'une rémission complète : 80 %
 - Efficacité rapide
 - Non évaluable en traitement d'entretien

Puéchal X. Revue Rhum 2007, 74 : 824-32

- 1 étude contrôlée en cours

Etanercept

- Etude contrôlée versus placebo négative en traitement de maintenance
- Augmentation du nbe de cancer solide sous etanercept + cyclophosphamide

NEJM 2005 ; 352 : 351-6. WGET Research Group

Efficacité du rituximab dans les vascularites ANCA-positives

- environ 80 cas vascularite ANCA+ traités par RTX
- 85 à 90% rémission complète à 6 mois
- efficacité du RTX dans les manifestations granulomateuses de la granulomatose de Wegener plus controversée
- délai d'efficacité de l'ordre de 3 à 6 mois.
- réponse au RTX associée à une déplétion en LB périphériques; le plus souvent une rechute est précédée d'une réapparition des LB circulants.
- Cependant, le patient peut rester en rémission après la réapparition de LB circulants.

Vascularites ANCA-positives

Indications du rituximab

- Le RTX est une alternative thérapeutique dans les cas de vascularite ANCA+ réfractaire à un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs comprenant le cyclophosphamide
- Le RTX pourrait être une alternative thérapeutique dans les formes de vascularite ANCA-positives avec un seuil élevé de corticodépendance.

PAN-MPA-SCS : traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

2005



RATTRAP

Inclusions
terminées

VASCULARITES ANCA + réfractaires
INFLIXIMAB vs RITUXIMAB

2006

USA

RAVE

Inclusions
en cours

VASCULARITES ANCA +

CS + RTX

vs

CS + CYC PO puis AZA

2006

EUVAS

RITUXVAS

Inclusions
terminées

VASCULARITES ANCA + atteinte rénale

CS + RTX + CYC IV J1-J15

vs

CS + CYC IV puis AZA

2007



EUVAS

MYCYC
en cours

VASCULARITES ANCA +

CYC vs MMF

2004

EUVAS

IMPROVE
Inclusions
terminées

VASCULARITES ANCA +

CS + CYC

puis AZA vs MMF

2004

EUVAS

REMAIN
En cours

VASCULARITES ANCA +

CS + CYC puis

AZA 2 ans vs AZA 4 ans

2008

EUVAS



?

**VASCULARITES ANCA +
Ocrelizumab ou Rituximab
Traitement d'induction**



MAINORISAN
à venir



**Ocrelizumab
Traitement d'entretien**

2006

CRI

HECTHOR
En cours

HORTON

**CS + adalimumab
vs CS + placebo**

2002

**Société Française
de Néphrologie**

PURPURA RHUMATOIDE

CS + CYC bolus vs CS

PAN-MPA-SCS : traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Nouvelles stratégies thérapeutiques
- En pratique...

PAN-MPA-GW-SCS : Conclusions (1)

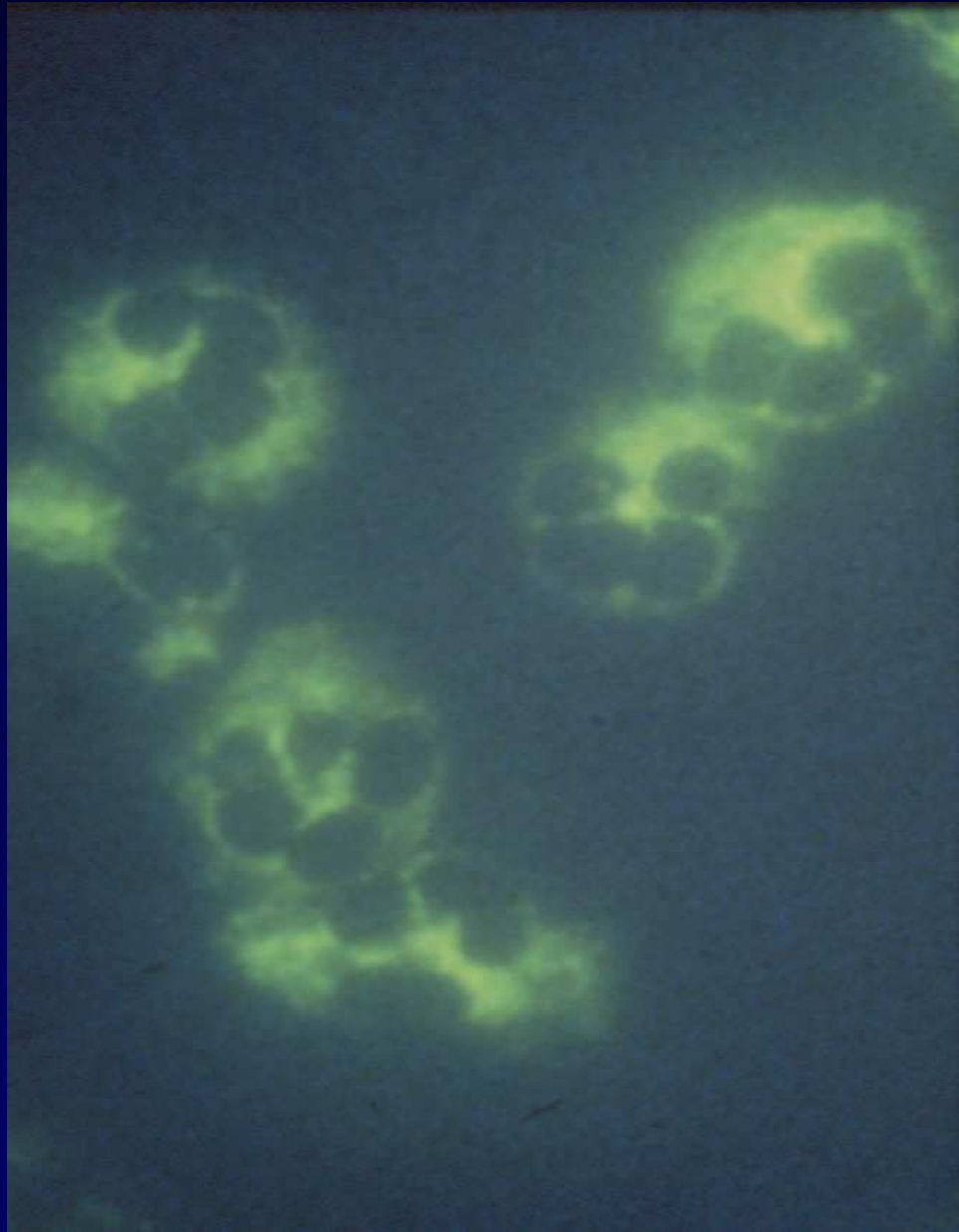
- Survie correcte
- But : diminuer la morbidité iatrogène
- Traitement selon l'étiologie, la classification, l'extension et le pronostic
- PAN liée à VHB : EP + antiviral+ CS (<15 j)
- PAN-MPA-SCS sans signe de gravité :
 - CS seuls
 - échec : CS + CYC IV ou AZT (voire MTX) selon FFS
 - échec : CYC (PO si IV) +/- EP si sévérité
 - échec : RTX, IFX, IgIV, AZT, MMF ou MTX

PAN-MPA-GW-SCS : Conclusions (2)

- GW ou PAN-MPA-SCS avec ≥ 1 critère de gravité :
 - CS bolus puis PO, CYC IV/3s jusqu'à rémission (≤ 6 mois)
 - échec : passage CYC PO si IV (et/ou EP)
 - échec : RTX ou IFX et/ou EP voire Ig IV
 - échec : RTX ou IFX ou EP ou Ig IV
AZT, MMF
CYC forte dose ou ATG ou déoxyspergualine

Back up

cANCA (anti-PR3)

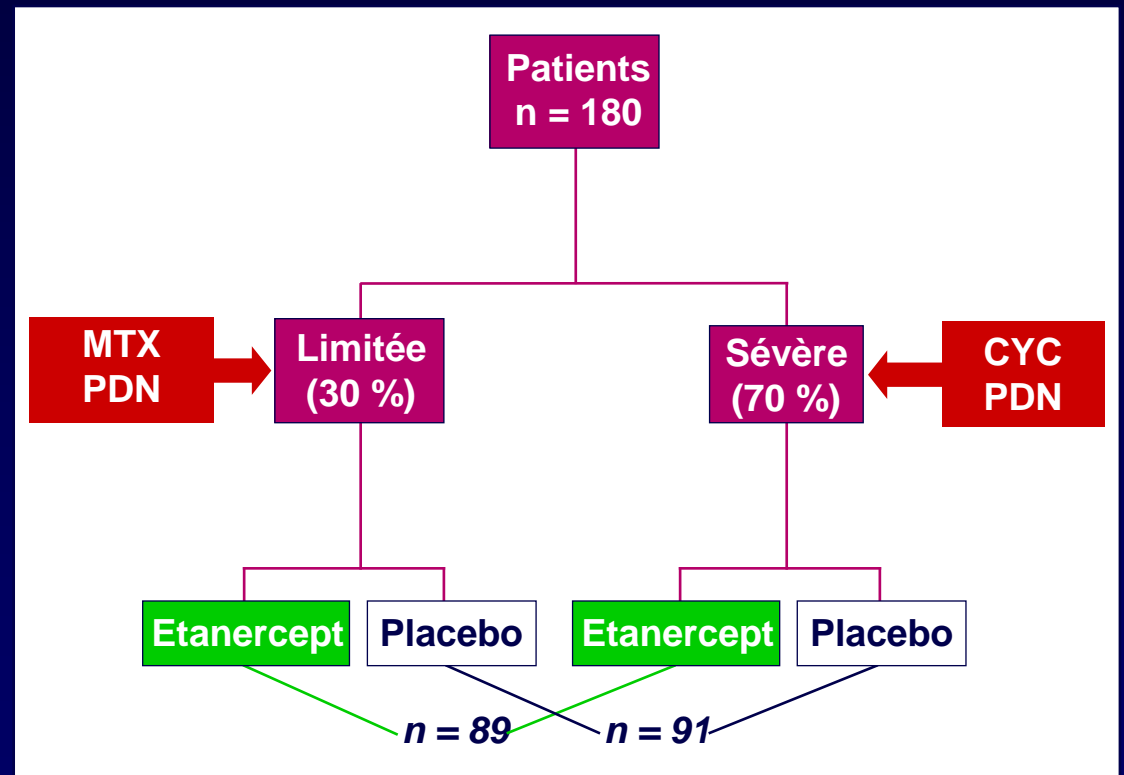


pANCA (anti-MPO)



WGET Etanercept dans la maladie de Wegener

- Critère d'inclusion : $BVAS/WG > 3$
- Suivi moyen : 22 mois
- Critère principal d'évaluation : maintien du BVAS à 0 pendant 6 mois
- ↘ du traitement :
 - PDN : arrêt en 6 mois
 - CYC : 3 à 6 mois puis MTX
 - MTX : ↘ à 12 mois



WGET Etanercept dans la maladie de Wegener

- Résultats :
 - 6 patients perdus de vue
 - 174 patients → rémission (BVAS = 0) pendant + de 6 mois

Placebo : 64 sur 85 (75 %)

Etanercept : 62 sur 89 (70 %)

p = 0,39

- Rechutes fréquentes dans les 2 groupes :

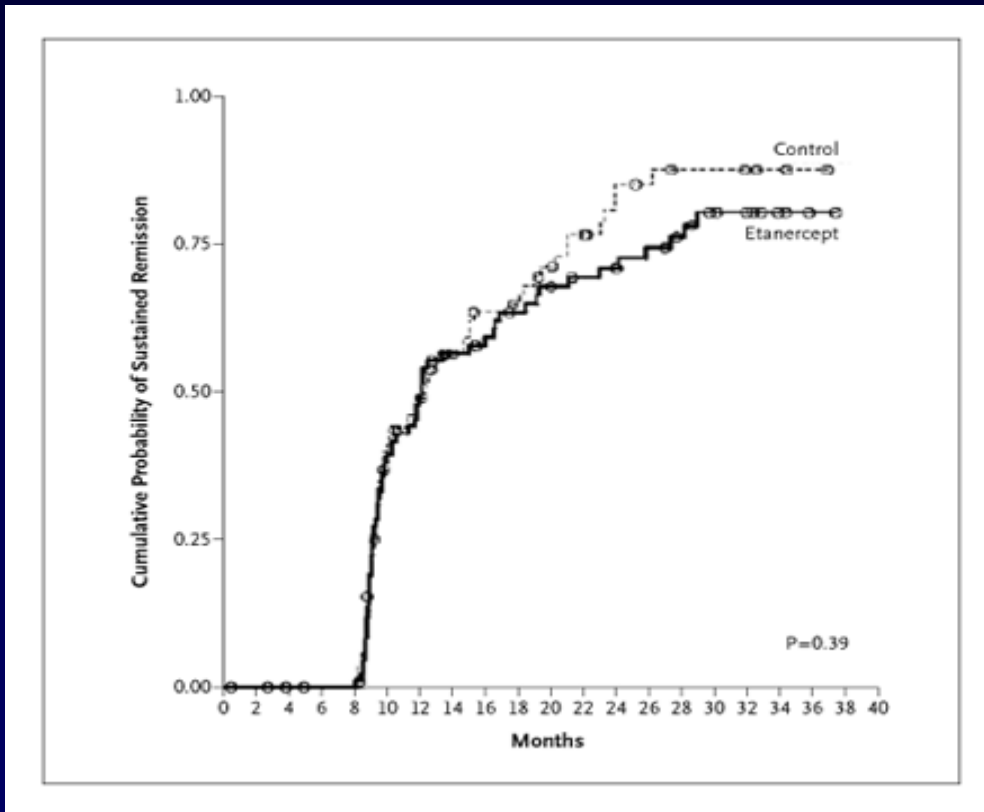
Placebo : 134 (25 sévères, 109 limitées)

Etanercept : 108 (23 sévères, 95 limitées)

p = 0,85

WGET Etanercept dans la maladie de Wegener

Kaplan–Meier Estimates of the Time to Sustained Remission



Sustained remission was defined as a BVAS/WG of 0 for a minimum of six months.

The P value was determined by means of the log-rank test.

Circles indicate censored observations.

WGET Etanercept dans la maladie de Wegener

Éléments indésirables	Etanercept	Placebo	p
Cytopénies (grades 2-4)	29 %	38 %	0,19
Infections (grades 2-4)	49 %	49 %	0,99
Complications cardiaques (grades 2-4)	12 %	15 %	0,56
Cancers	2 cancers du côlon 1 cholangiocarcinome 1 cancer du sein 1 cancer du rein 1 liposarcome (les 6 malades avaient reçu du CYC)	0	0,01*
Morts	4 % (n = 4)	2 % (n = 2)	NS

* Sous Eta + CYC → risque de cancers/population générale x 3 (SIR = 3,12 ; p = 0,004)