



Nouveautés en vasculites

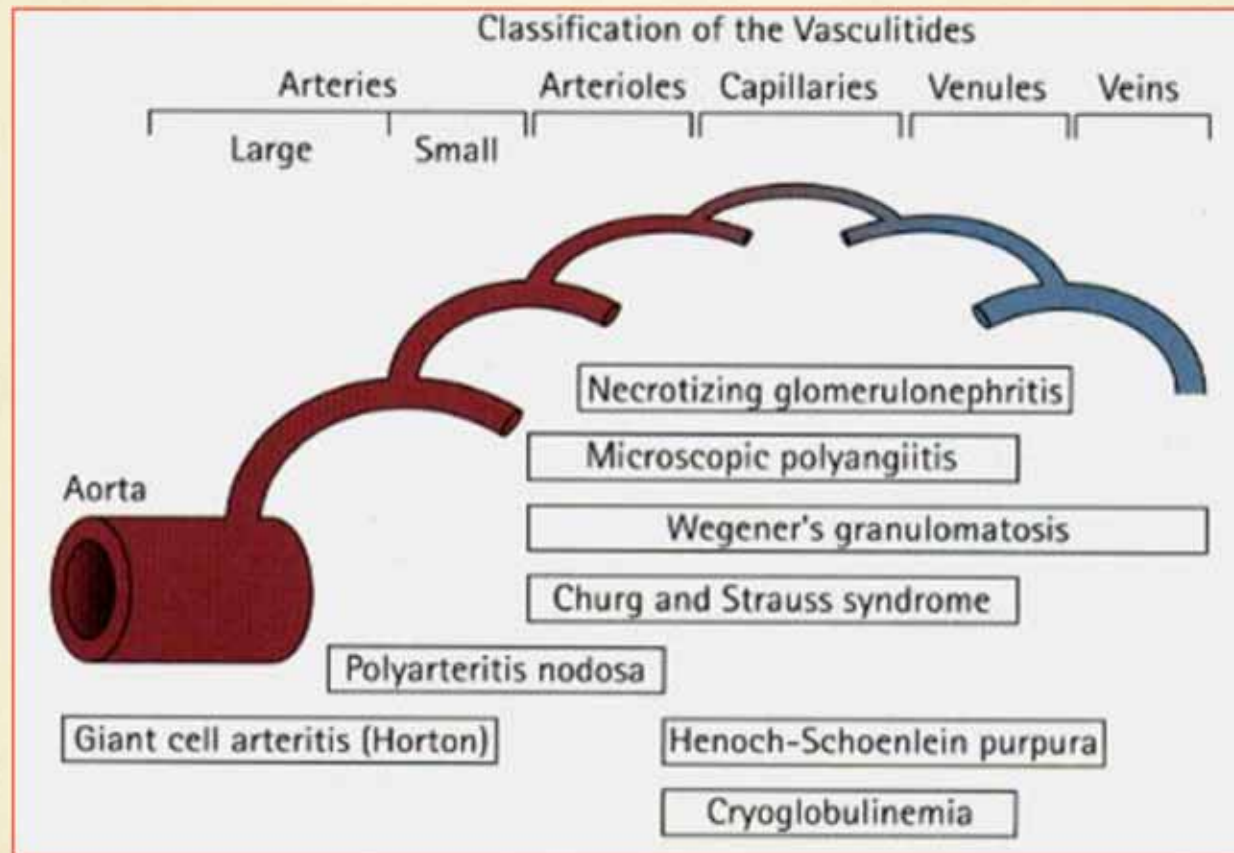
Michelle Goulet, MD, FRCPC

SSVQ – 23 novembre 2012

Divulgation de conflits d'intérêts

- Honoraires à titre de conférencière pour Roche 2011-2012

Classification Chapel-Hill

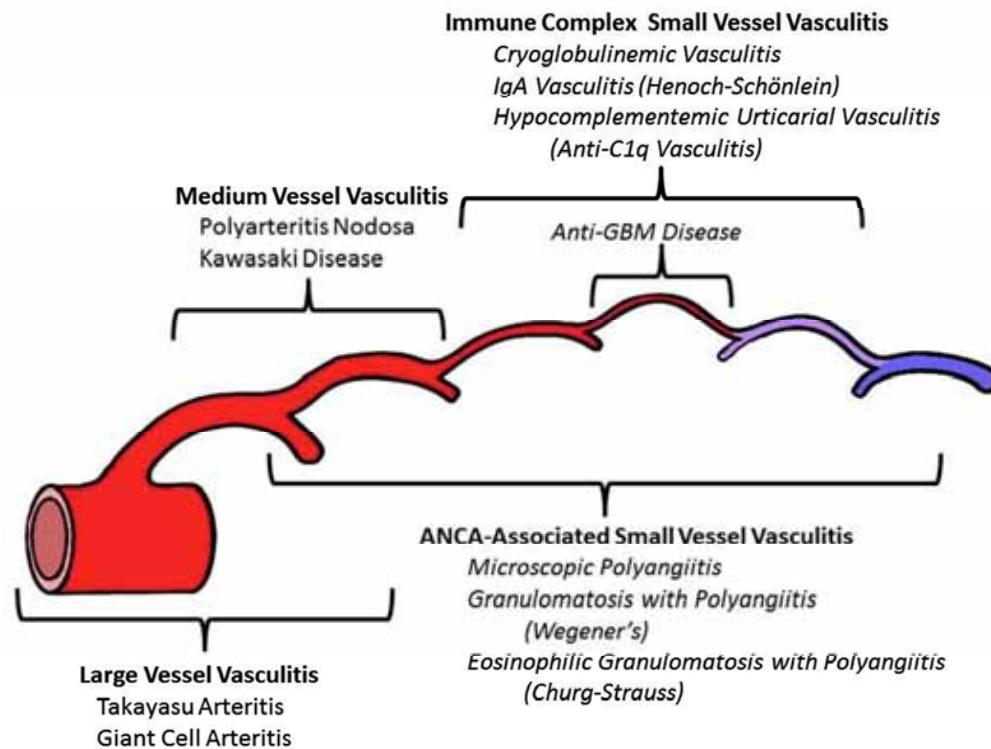


Arthritis Rheum. 1994 Feb;37(2):187-92.

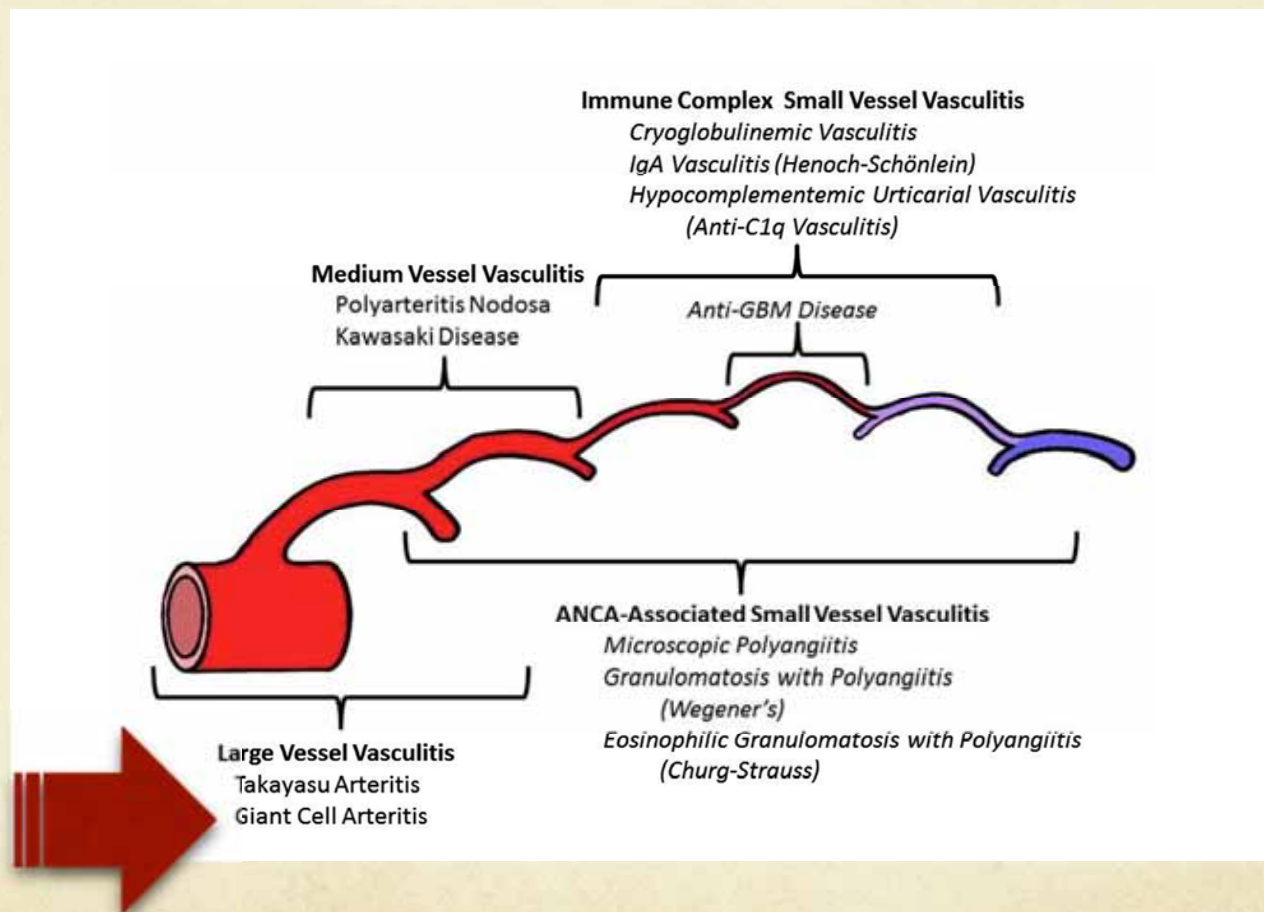
Nouvelle classification CHCC 2012

Taille Vx	Type vasculite
Gros	Takayasu, Artérite à cellules géantes
Moyens	Périartérite noueuse, Kawasaki
Petits	<p>Vasculites à ANCA</p> <ul style="list-style-type: none"> •Granulomatose avec polyangéite (GPA) •Polyangéite microscopique (MPA) •Granulomatose Eo avec polyangéite (EGPA) <p>Vasculites à complexes immuns</p> <ul style="list-style-type: none"> •Maladie à anti-GBM •Vasculite cryoglobulinémique •Vasculite à IgA •Vasculite urticarienne hypocomplémentémique
Variables	Maladie de Behçet, Syndrome de Cogan
Aussi: Vasculites à organe unique, Vasculites associées aux maladies systémiques, Vasculites associées à une étiologie connue	

Un nouveau dessin!



Artérite à cellules géantes



Artérite à cellules géantes

ACR 1990¹

- Age ≥ 50
- Céphalée localisée d'apparition nouvelle
- Sensibilité ou diminution pouls des AT
- VS ≥ 50 mm/h
- Biopsie anormale
- $\geq 3/5$: SEN 93,5% SPE 91,2%

CHCC 2012²

- Arteritis, often granulomatous, usually affecting the aorta and/or its major branches, with a predilection for the branches of the carotid and vertebral arteries.
- Often involves the temporal artery.
- Onset usually in patients older than 50 and often associated with polymyalgia

¹*Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1122-8

²*Arthritis Rheum.* 2012 Oct 8, Epub

Cas clinique

- H 65, infirmier retraité
- Perte poids 10 kg/3 mois
AEG, T 38,5°C
- VS 60, CRP 150, Hb 115
- Bilan extensif infection
et néoplasie: négatif
- TEP...



Message clé: présentation clinique

- **L'artérite à cellules géantes est bien plus qu'une artérite temporale**
 - 60% Présentation classique
 - PMR, céphalée temporale, scalpalgie, claudication mâchoire, Δ visuels, AT proéminentes
 - 30% SSx d'atteinte des gros vaisseaux
 - Claudication MS, vol sous-clavière, sensibilité carotides, perte de π , souffles vasculaires
 - **10% FOU**
 - Ad 15-20% > 65 ans

Ischémie nerf optique

- 20% GCA, souvent permanent
 - Si un œil est affecté, 20-50% d'atteinte controlatérale
- Facteur prédictifs connus¹
 - **Délai avant diagnostic**
 - Sexe F, Âge avancé
 - Diplopie
 - Claudication de la mâchoire
 - AT anormale à l'examen
 - Caractéristiques pathologiques: agrégats de cellules géantes, épaissement intimal, néoangiogénèse, sévérité de l'occlusion vasculaire

¹*Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):84-8.*

Diagnostic: Quelques questions...

- Quel est le % de GCA qui ont une VS normale au Dx
 - A- 15%
 - B- 10%
 - C- 5%
 - D- Une GCA avec VS normale, ça n'existe pas

Diagnostic: Quelques questions...

- Quel est le % de GCA qui ont une VS normale au Dx
 - A- 15%
 - B- 10%
 - C- 5%
 - D- Une GCA avec VS normale, ça n'existe pas

Réponse A : 15%

CRP et IL-6: un peu plus sensibles

Vrai ou Faux: Biopsie AT

- Un bon spécimen doit mesurer plus de 1 cm
- 10-20% des patients avec GCA ont une biopsie normale
- 6% des patients avec GCA auront une Bx positive seulement du côté opposé à la céphalée
- La biopsie est encore essentielle en 2012

Réponses

- Un bon spécimen doit mesurer plus de 1 cm

VRAI

- Mais « the longer, the better »: idéalement plus de 2 cm¹
- Maladie caractérisée par une alternance de zones saines et de zones atteintes (« skip lesions »)
- Nuance: important de connaître l'expertise de votre chirurgien

¹*Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1594-7

Réponses

- 10-20% des patients avec GCA ont une biopsie normale
- 6% des patients avec GCA auront une Bx positive seulement du côté opposé à la céphalée

VRAI

- Bx controlatérale peu utile, sauf si 1^{er} spécimen inadéquat
- Plus payant d'aller vers d'autres modalités d'imagerie Dx

Réponses

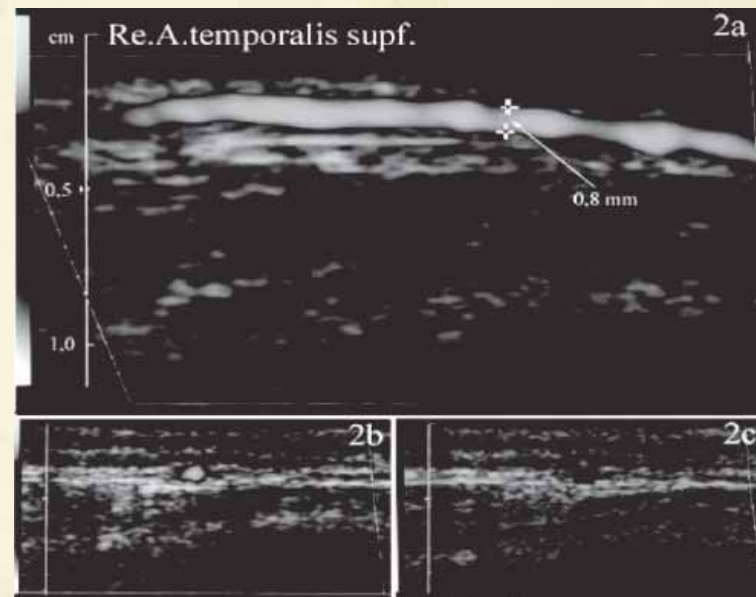
- La biopsie est encore essentielle en 2012

VRAI/FAUX

- Non essentielle selon les critères de l'ACR, mais demeure le gold standard dx
- Sur-utilisation de la 2^e Bx et sous-utilisation des nouvelles modalités d'imagerie dx

Échographie AT

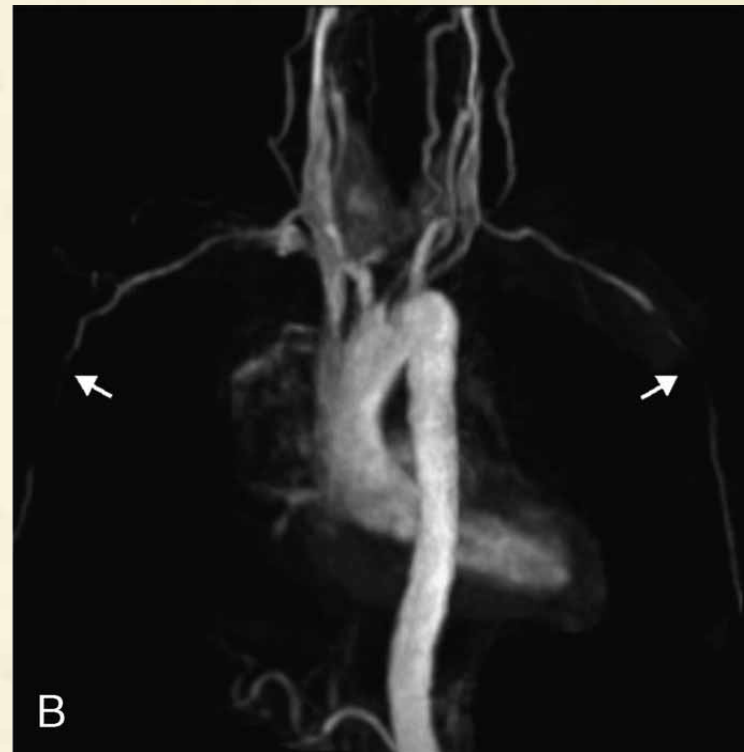
- Trouvailles
 - Halo hypoéchogène
 - Oedème parois vasc
 - Sténoses, occlusion
- Meilleure SEN si AT anormales à l'examen
- SEN 88% SPE 78%¹ (avec technicien expérimenté...)
- Ne distingue pas des autres vasculites touchant les AT



¹Ann Intern Med. 2005 Mar 1;142(5):359-69

Angio-IRM

- Trouvailles
 - Oedeme parois vasculaires
 - Sténoses, occlusion
- SEN 67% ($k=0.73$)¹
- À considérer si
 - BX négative
 - SSx atteinte extra-crânienne
- Désavantages: \$, temps, dispo
- À déterminer:
 - SPE?
 - Rôle dans le suivi?



¹J Clin Rheumatol. 2011 Sep;17(6):306-10

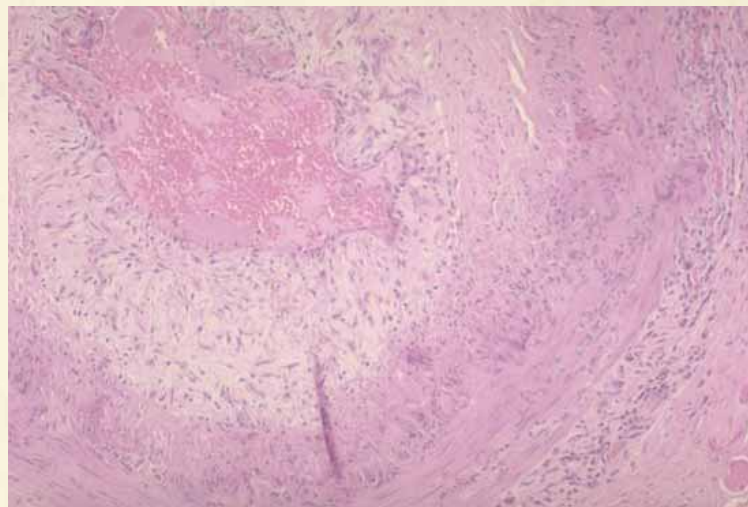
TEP-scan

- Hypercaptation vasculaire
- SEN 80% SPE 89%¹
- À considérer si
 - BX négative
 - FOU
- Désavantages: \$, dispo, pas de visualisation AT
- Rôle imprécis dans le suivi et la prédiction rechutes



¹*Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Sep;38(9):1764-72*

Retour sur le cas



Traitement standard

- Corticostéroïdes:
 - Si atteinte visuelle: Solu-Medrol 0,5-1g IV die x 3 jours
 - Prednisone
 - 1 mg/kg die x 2-4 semaines
 - ↓ 10 mg q 2-4 semaines ad 40 mg
 - ↓ 5 mg q 2-4 semaines ad 20 mg
 - ↓ 2,5 mg q 2-4 semaines ad 10 mg
 - ↓ 1 mg q 2-4 semaines ad dose minimale/arrêt
- AAS 81-100 mg die
 - Efficacité controversée sur les complications ischémiques
 - Recommandé si absence de contre-indications
- Protection osseuse selon les normes en vigueur

Retour sur le cas

- Vous débutez donc
 - AAS 80 mg die
 - Prednisone 70 mg die
- Amélioration clinique significative. CRP 2
- 6 mois plus tard
 - Prednisone 12,5 mg/jr
 - Récidive AEG, T°
 - CRP 60
- Quelles sont vos options?



Agents d'épargne CS

- **MTX:**
 - 3 études RC avec des résultats différents
 - Méta-analyse (Mahr et al.¹)
 - 161 patients, suivi 55 semaines
 - Dose moy $11 \pm 2,5$ mg
 - Première rechute: HR 0.66 (0.44-0.99) p=0.04
 - Deuxième rechute: HR 0.49 (0.25-0.96) p=0.02
 - ↓ Dose globale de prednisone de 800 mg mais pas de différence significative sur les EI
 - NNT=4
- **S'il y a un bénéfice, il est modeste**
 - Dose sous-optimale?

¹*Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789-97

Agents d'épargne CS

- **Anti-TNF**
 - Infliximab (Remicade)¹
 - 1 étude RC, 44 pts, terminée précocement à 22 semaines
 - Pas de différence significative
 - Nombre de rechutes
 - Temps avant première rechute
 - Dose cumulative stéroïdes
 - Etanercept (Enbrel)²
 - 1 étude RC, 17 pts, puissance insuffisante
 - Adalimumab (Humira)
 - 1 étude RC, Cochin/Paris, résultats à venir
- **Pour le moment, peu d'intérêt dans le tx GCA**

¹*Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):621-30

²*Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):625-30

Molécules à surveiller

- **Tocilizumab (Actemra)¹**
 - = Ac monoclonal humanisé anti-récepteur soluble IL-6
 - 8 Case-reports seulement
 - 8 mg/kg IV q mois x 6 doses
 - Résultats prometteurs chez patients naïfs et réfractaires
 - Approuvé pour PAR modérée à sévère au Canada
 - Étude de phase II en recrutement: NCT01450137
- **Abatacept (Orencia)**
 - = Protéine de fusion CTLA4-Ig agissant comme modulateur de co-stimulation des LT CD28+
 - Aucune donnée
 - **ABAVAS-GCA:** Étude de phase II en recrutement: NCT00556439

¹*Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):151-6

Maladie réfractaire CS+MTX

- Incapacité de sevrer prednisone < 10 mg / jour après 3 mois de MTX
- Approche suggérée
 - ↑ MTX ad 20-25 mg/sem et tenter voie S/C
 - Essai autre IS peu toxique à dose optimale x 3 mois
AZA >> Leflunomide > MMF, CyA
 - Essai Cyclophosphamide IV > PO x 6 mois¹
 - Essai Tocilizumab

¹*Clin Exp Rheumatol. 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S70-6*

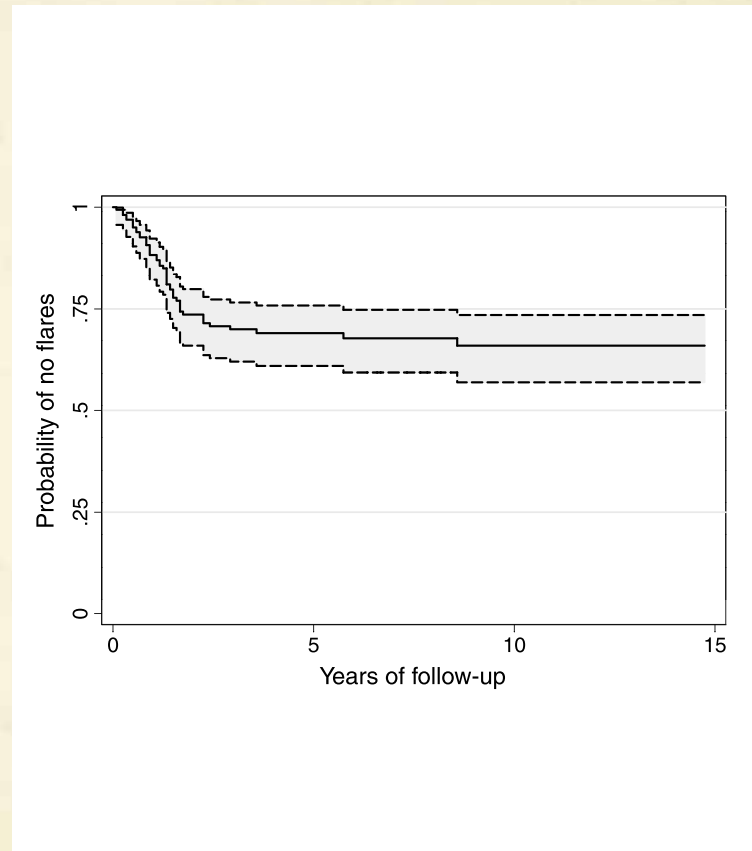
Retour sur le cas

- Vous tentez d'ajouter du MTX ad 15 mg/sem
- Amélioration clinique significative
- Sevrage progressif de la prednisone, puis du MTX
- Votre patient est content!
- Devez-vous continuer à le suivre?



Risque de récurrence

- Fréquentes: 41%
- Majorité dans les 5 années suivant le dx
- Dose moyenne pred lors 1^{re} récurrence: 7.4 ± 6.4 mg
- Même présentation clinique chez un même pt
- Aucune caractéristique clinique/labro prédictive



Medicine (Baltimore). 2011 May;90(3):186-93.

Complications tardives

- Complications gros vaisseaux¹
 - Dissection ou anévrisme Ao (18%)
 - Thoracique > Abdominale²
 - Sténoses
 - Carotides (9%)
 - Sous-clavières, axillaires, brachiales (4%)
 - Iliques, fémorales (0,6%)
- Suggéré
 - Contrôle TA et Lipides comme si haut risque
 - Imagerie
 - Sx crâniens: XRP de base puis q 1 an x 10 ans
 - Sx extra-crâniens: Angio-CT ou Angio-IRM de base pour tous

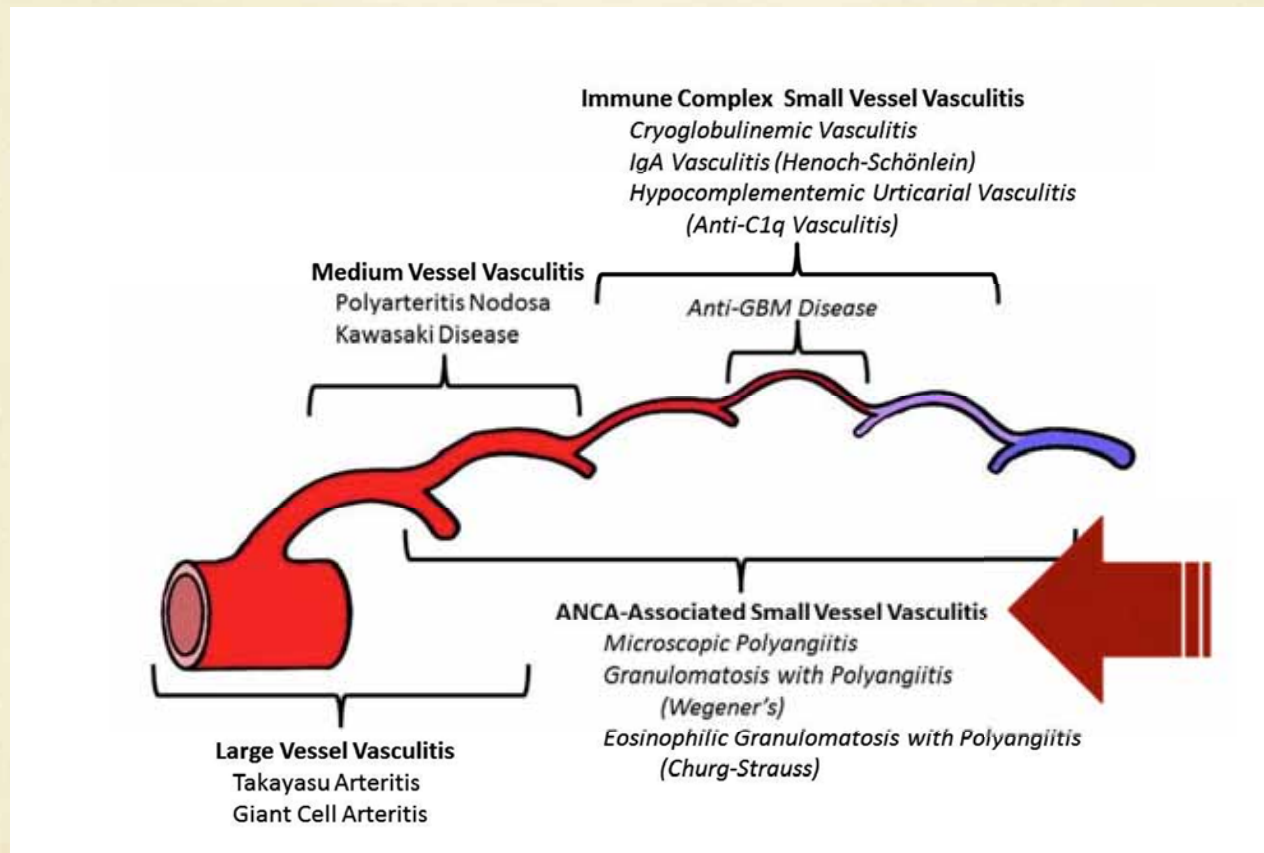
¹*Arthritis Rheum.* 2003 Dec;48(12):3532-7

²*Arthritis Rheum.* 2008 Mar 15;59(3):422-30

GCA: Messages importants

- Bien plus qu'une artérite temporale: 40% se présentent avec des SSx extra-crâniens ou une FUO
- 15% ont une VS normale au Dx
- Nouvelles modalités d'imagerie (MRI-A et TEP) sont utiles en cas de Bx négative ou de présentation atypique
- MTX = agent épargneur de CS de choix, même si son utilité est probablement modeste
- Ne pas négliger les complications vasculaires à long terme

Vasculites associées aux ANCA (AAV)



Vasculites associées aux ANCA (AAV)

Granulomatose avec polyangéite (GPA)

- Necrotizing granulomatous inflammation usually involving the *upper and lower respiratory tract*
- *Necrotizing vasculitis affecting predominantly small to medium vessels*
- *Necrotizing glomerulonephritis is common.*
- Often associated with PR3-ANCA

Polyangéite microscopique (MPA)

- Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits *predominantly affecting small vessels*
- *Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.*
- *Granulomatous inflammation is absent*
- Often associated with MPO-ANCA

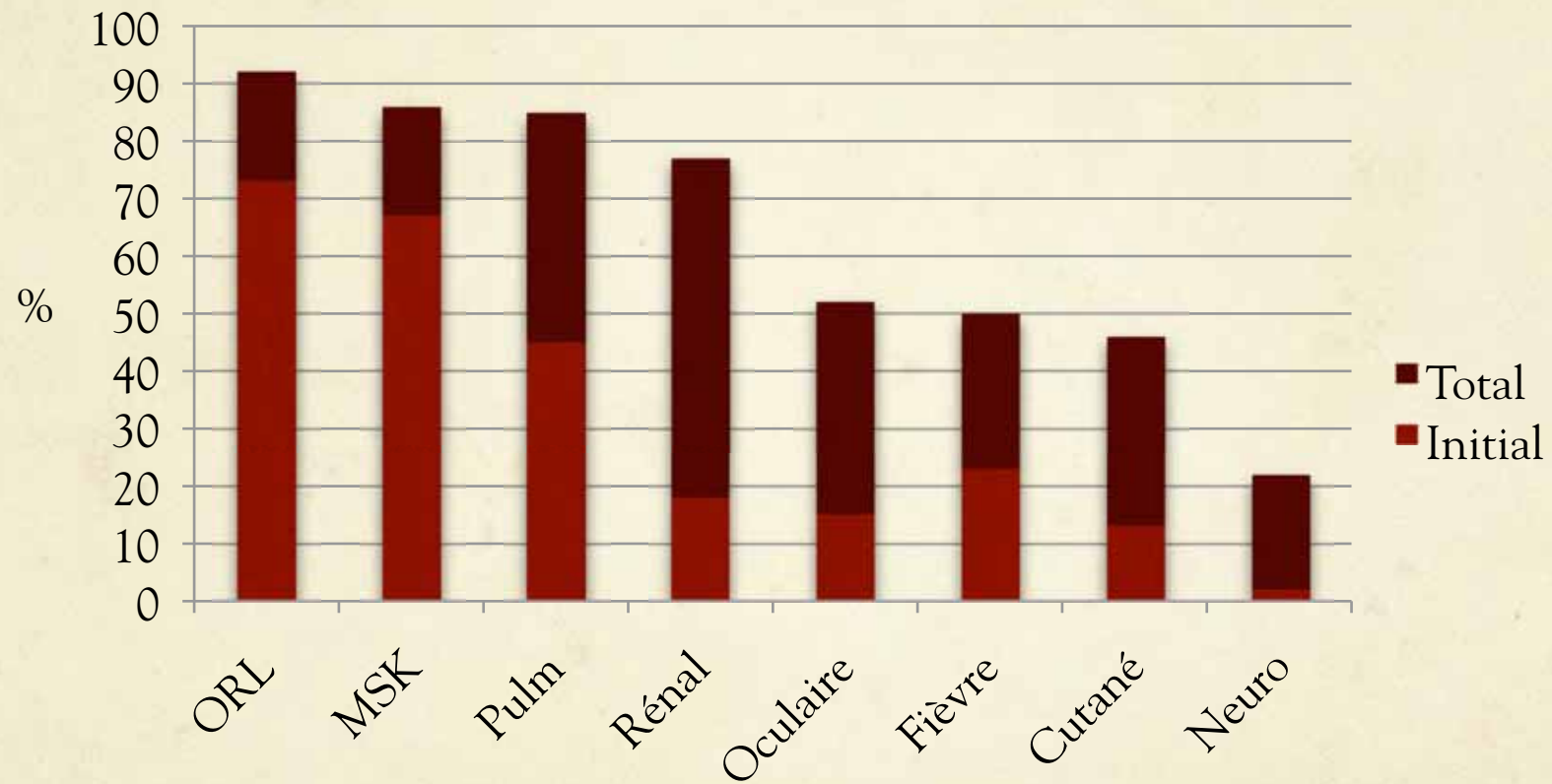
Cas clinique

- H65, sans ATCD
- Arthralgies d'allure mécaniques, migratoires
- Purpura palpable
- RDS: quelques sinusites dans le passé
- Créat 80, AU 2-5GR, PtN



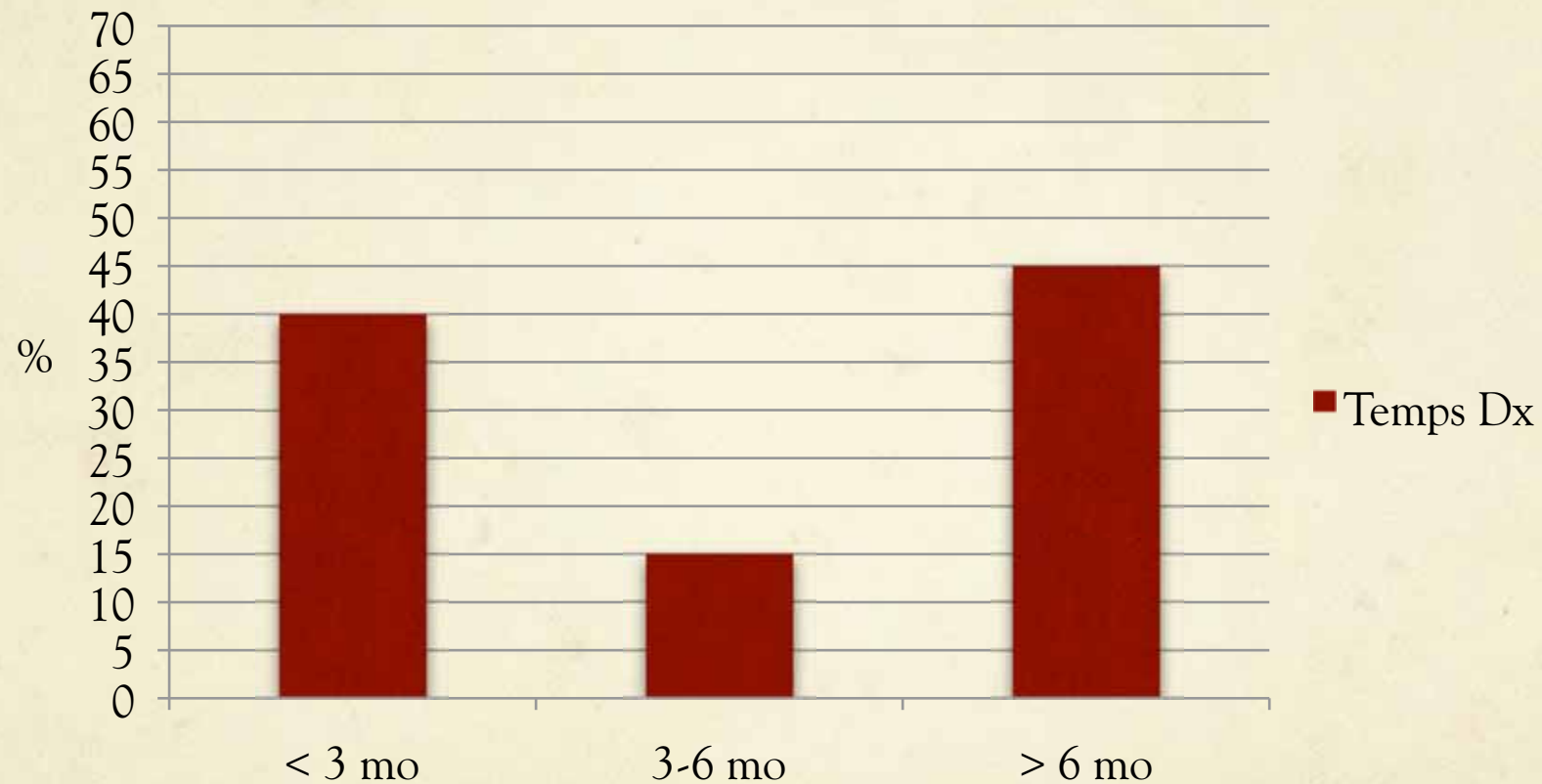
La GPA devrait-elle faire partie de votre DDx?

Présentation clinique



Adapté de: Ann Intern Med. 1992 Mar 15;116(6):488-98

Délai Dx: Maladie limitée

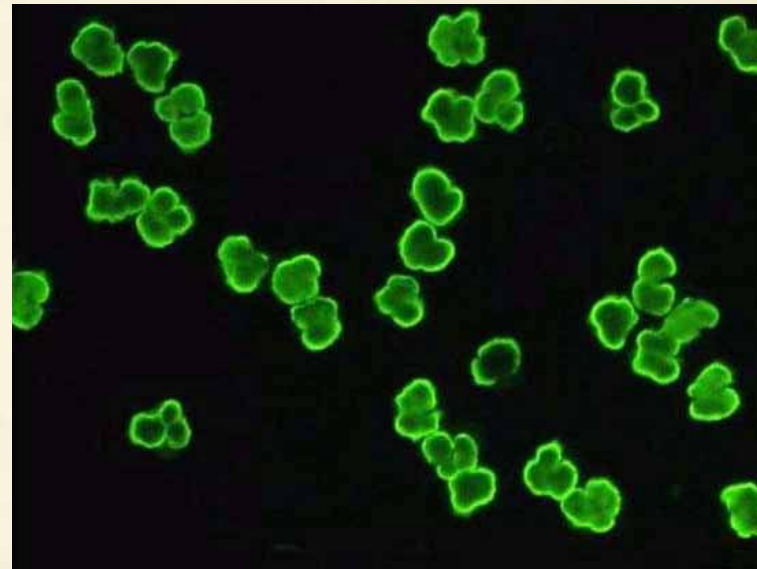
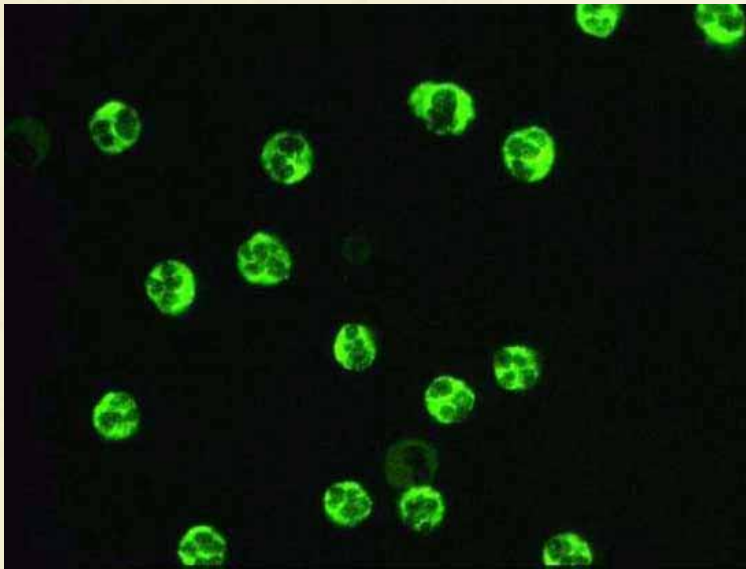


Adapté de: Ann Intern Med. 1992 Mar 15;116(6):488-98

Message clé: présentation clinique

- La majorité des patients se présentent initialement avec des **manifestations cliniques légères et un tableau clinique non multi-systémique**
- Avoir un haut degré de suspicion et **toujours rechercher une atteinte frustrée des autres organes plus spécifiques aux AAV**
 - Nodules au XRP
 - Sédiment urinaire légèrement perturbé
- Ne pas attendre l'hémorragie alvéolaire ou la GNRP avant d'évoquer le diagnostic!

ANCA: Petit Quizz...



ANCA: Quelques questions...

- Quel est le % de GPA qui ont des ANCA négatifs au moment du diagnostic
 - A- 15%
 - B- 10%
 - C- 5%
 - D- Une GPA sans ANCA, ça n'existe pas

ANCA: Quelques questions...

- Quel est le % de GPA qui ont des ANCA négatifs au Dx
 - A- 15%
 - B- 10%
 - C- 5%
 - D- Une GPA sans ANCA, ça n'existe pas

Réponse B : 10%

MPA: 30%

Vrai ou Faux?

- Les ANCA + par immunofluorescence (C-ANCA, P-ANCA) devraient toujours être confirmés par ELISA (PR3, MPO)
- Les ANCA+ peuvent remplacer un diagnostic par biopsie
- Le titre des ANCA permet de mesurer l'activité de la maladie et de prévoir les rechutes

Réponses

- Les ANCA + par IF (C-ANCA, P-ANCA) devraient toujours être confirmés par ELISA (PR3, MPO)

VR AI

- La double positivité C-ANCA + PR3 ou P-ANCA + MPO augmente nettement la spécificité diagnostique
 - IF seule: SEN 81-85% SPE 76%
 - IF+ELISA: SEN 72% **SPE 98.6%**

Réponses

- Les ANCA+ peuvent remplacer un dx par biopsie

VRAI/FAUX

- Dépend de la probabilité pré-test de GPA/MPA
- Avec un tableau clinique classique, un double positif IF +ELISA: **VPP 98%** VPN 99%
- Meilleure performance que bien des sites de Bx

Autoimmunity. 2005 Fév;38(1):93-103.

Réponses

- Le titre des ANCA permet de mesurer l'activité de la maladie et de prévoir les rechutes

VRAI/FAUX

- De façon générale, peu de corrélation entre titre ANCA et activité maladie, réponse tx et prédiction des rechutes
- Individuellement, chez certains patients, la corrélation est présente
- Suggéré: vous faire votre expérience pour chacun de vos patients, mais ne jamais traiter des ANCA plutôt que des symptômes

Retour sur le cas

- Purpura, arthralgies, histoire de sinusite
- Créat maintenant 120
- AU: 5-10 GR, TR Pt
- XRP: Nodules bilatéraux
- ANCA-PR3 +



S'agit-il d'une maladie limitée ou sévère/généralisée?

BVAS/WG

<http://www.canvasc.ca/fr/pdf/BVASWGfr.pdf>

- Signes généraux
- Signes cutanés: **Gangrène**
- Muqueuses et oculaire
 - **Sclérite**
 - **Hémorragie/Exsudats rétiniens**
- **ORL: Baisse audition NS**
- Cardio-vasculaires
- Digestifs:
 - **Ischémie mésentérique**
- Pulmonaires
 - **Hémorragies alvéolaires**
 - **Détresse respiratoire**
- Rénal
 - **Cylindres GR**
 - **↑ Cr > 30% ou ↓ ClCr >25%**
- Neuro
 - **Méningite**
 - **Myélite**
 - **AVC**
 - **Atteinte NC**
 - **MNI**
 - **Périphérique sensitive**

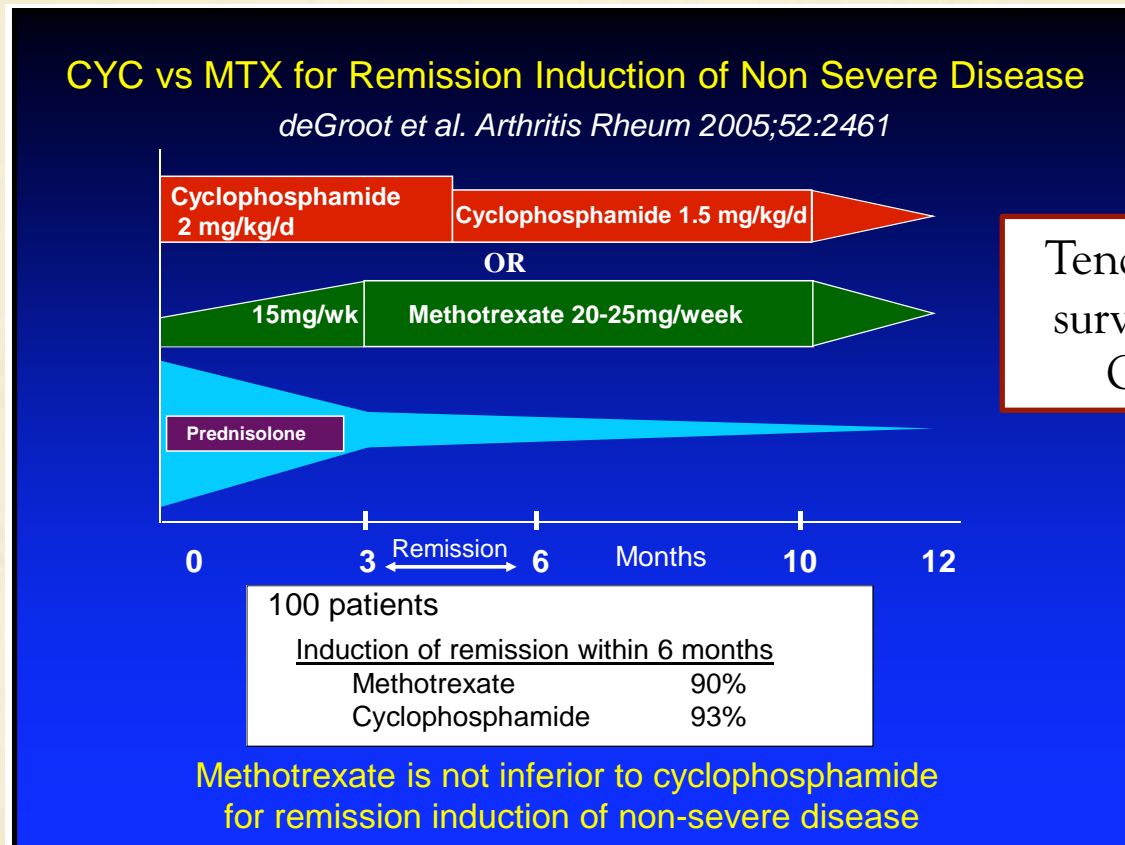
Adapté de: Arthritis Rheum. 2001 Apr;44(4):912-20

BVAS/WG

<http://www.canvasc.ca/fr/pdf/BVASWGfr.pdf>

- Score de suivi /68 (max 1 majeur et 1 mineur/catégorie)
- Classification pour la sélection du traitement
 - Maladie sévère: ≥ 1 manifestation majeure
 - Maladie limitée: ≥ 1 manifestation mineure
- Retour sur le cas clinique
 - **2 critères majeurs: Cylindres GR et \uparrow Cr $> 30\%$**
 - 4 critères mineurs: arthralgies, purpura, atteinte sinus, nodules pulmonaires
 - Score BVAS/WG = 7
 - **Il s'agit d'une maladie sévère/généralisée**

AAV limitée: NORAM

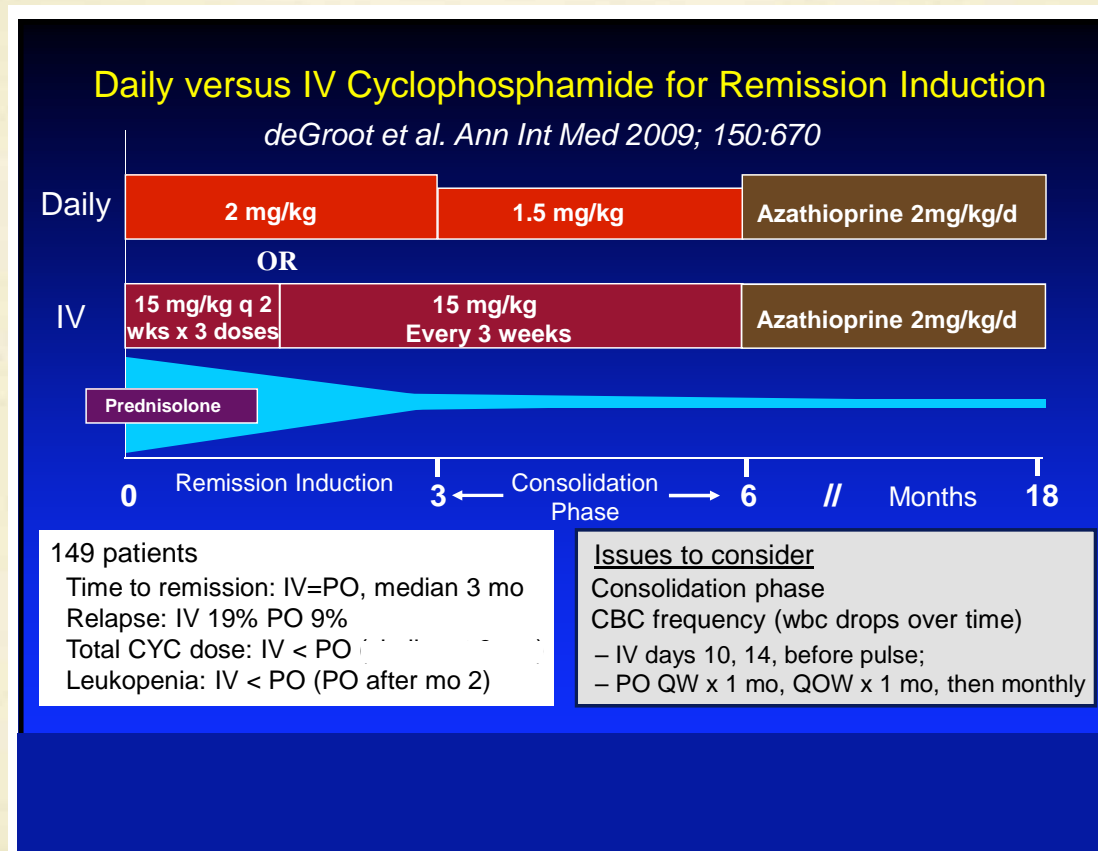


Gracieuseté de Carol A. Langford – Reproduction autorisée
Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2461-9
Arthritis Rheum. 2012 Oct;64(10):3472-7

AAV limitée: Recommandations

- We recommend a **combination of methotrexate (oral or parenteral) and glucocorticoid** as a less toxic alternative to cyclophosphamide for the induction of remission in non-organ threatening or non-life threatening ANCA-associated vasculitis (level of evidence 1B, grade of recommendation B)
- Important d'atteindre la dose cible de MTX < 1-2 mois
- Pas si ClCr < 50 ml/min ou Créat > 150 mmol/L

Tx induction AAV sévère: CYCLOPS



Gracieuseté de Carol A. Langford – Reproduction autorisée
Ann Intern Med. 2009 May 19;150(10):670-80
Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):955-60

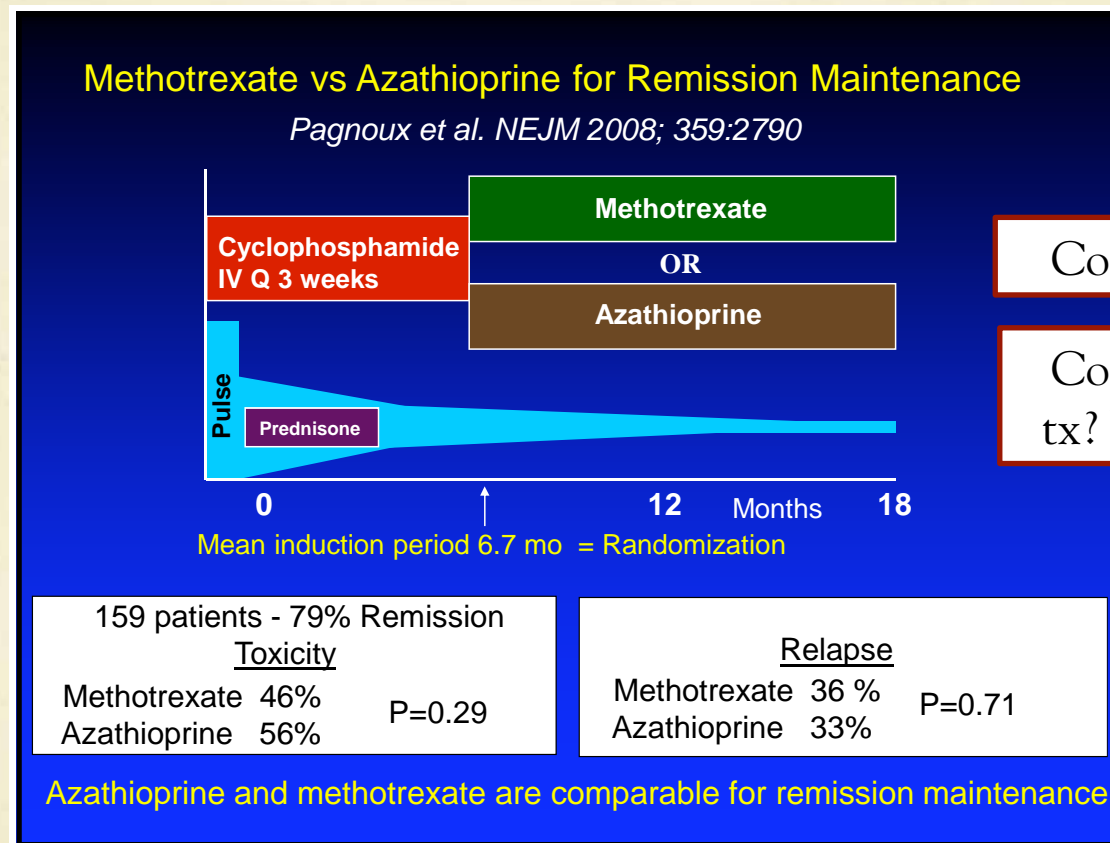
Protocole induction HSCM

Semaines	Pulses	Dose
0-2-4	1 à 3	15 mg/kg
7-10-13-16-19-22-25	4 à 10	15 mg/kg

Réduction dose selon âge et fonction rénale		
Âge	Cr 150-300	Cr > 300
< 60 ans	15 mg/kg	12.5 mg/kg
60-70 ans	12.5 mg/kg	10 mg/kg
> 70 ans	10 mg/kg	7.5 mg/kg

Ann Intern Med. 2009 May 19;150(10):670-80
Guidelines EULAR: Ann Rheum Dis. 2009 Mar;68(3):
310-7

Tx maintien AAV sévère: WEGENT



Comment choisir?

Combien de temps tx? Étude REMAIN

Gracieuseté de Carol A. Langford – Reproduction autorisée
N Engl J Med. 2008 Dec 25;359(26):2790-803

AAV sévère: Recommandations

- We recommend a **combination of cyclophosphamide (intravenous or oral) and glucocorticoids for remission induction** of generalised primary small and medium vessel vasculitis (level of evidence 1A for WG and MPA, grade of recommendation A)
- We recommend **remission-maintenance therapy with a combination of low-dose glucocorticoid therapy and, either azathioprine or methotrexate** (level of evidence 1B for azathioprine, grade of recommendation A)

Retour sur le cas

- Avant même d'avoir eu le temps de calculer son BVAS/WG, votre patient développe des hémorragies alvéolaires diffuses et doit être intubé
- Pensez-vous que des phérèses pourraient lui être utiles?



Phéreses: indications reconnues

- Créat > 500 au Dx¹
- Hémorragies alvéolaires²
- Maladie anti-GBM concomitante
- 60 ml/kg q 2 jours x 7 (contre albumine 5%)
- Étude à suivre: PEXIVAS



¹J Am Soc Nephrol. 2007 Jul;18(7):2180-8.
²Am J Kidney Dis. 2003 Dec;42(6):1149-53

Retour sur le cas

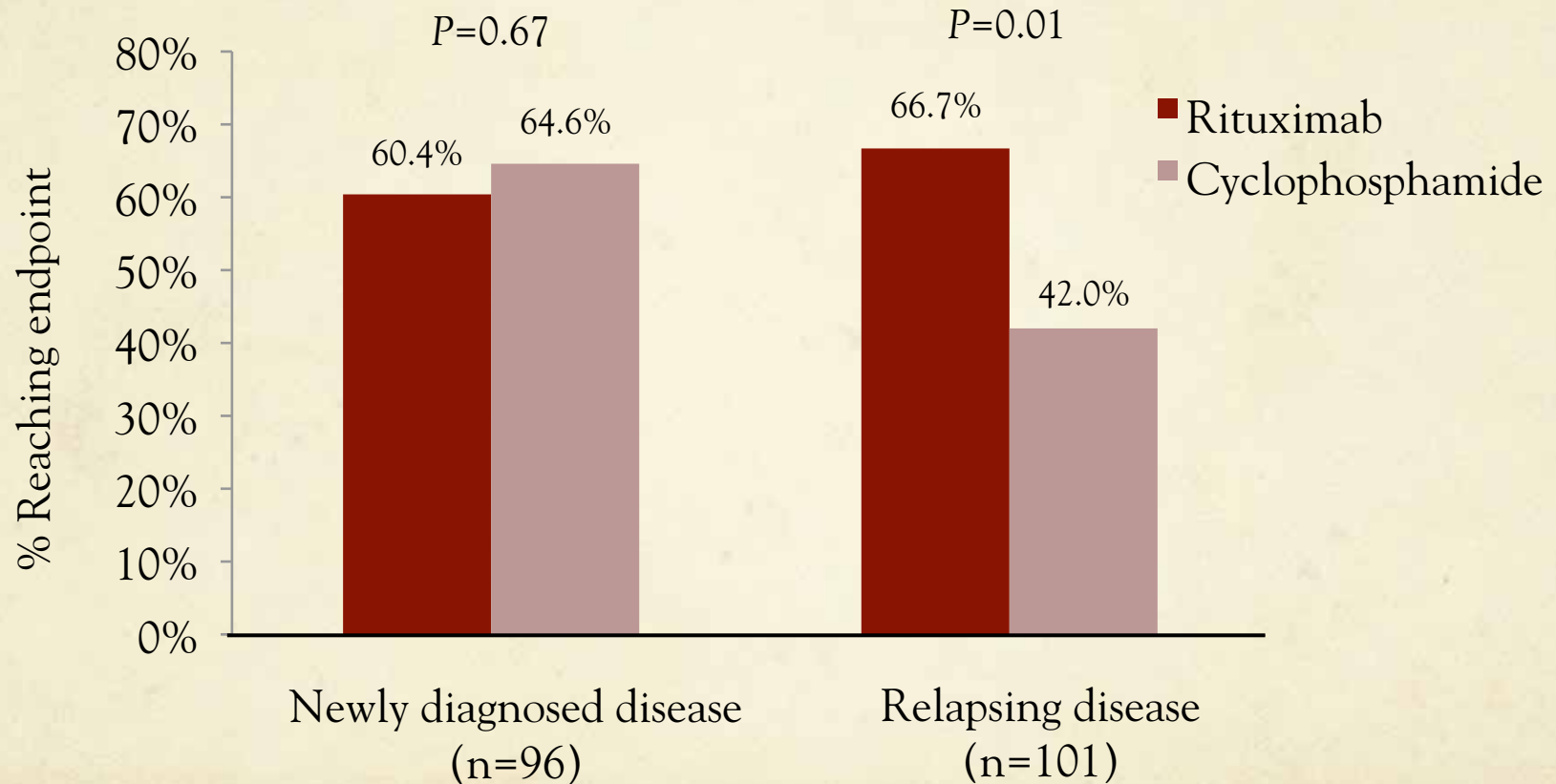
- Votre patient s'améliore et tombe en rémission après 6 mois de CYC IV
- Vous débutez un tx de maintien avec de l'AZA 2 mg/kg et continuez de sevrer sa prednisone
- À l'arrêt de sa prednisone, 9 mois plus tard, il présente une récurrence de purpura et d'IRA (Créat 150, sédiment actif)
- Vous recalculiez son BVAS/WG: il s'agit à nouveau d'une maladie sévère...
- Que faites-vous?

Rituximab en AAV: RAVE

- CYC vs RTX en induction chez AAV sévères
 - BVAS/WG ≥ 3
 - Item majeur du BVAS/WG ou sévérité nécessitant CYC
 - Nouveau Dx ou Rechute
- Exclusion
 - Maladie limitée ne justifiant pas CYC
 - Créat > 350 $\mu\text{mol/L}$ ou ventilation mécanique
- Étude de non-infériorité
- **Issue primaire: rémission complète**

N Engl J Med. 2010;363:221-232.

RAVE: Rituximab vs. Cyclophosphamide in Patients with Relapsing Disease at Baseline



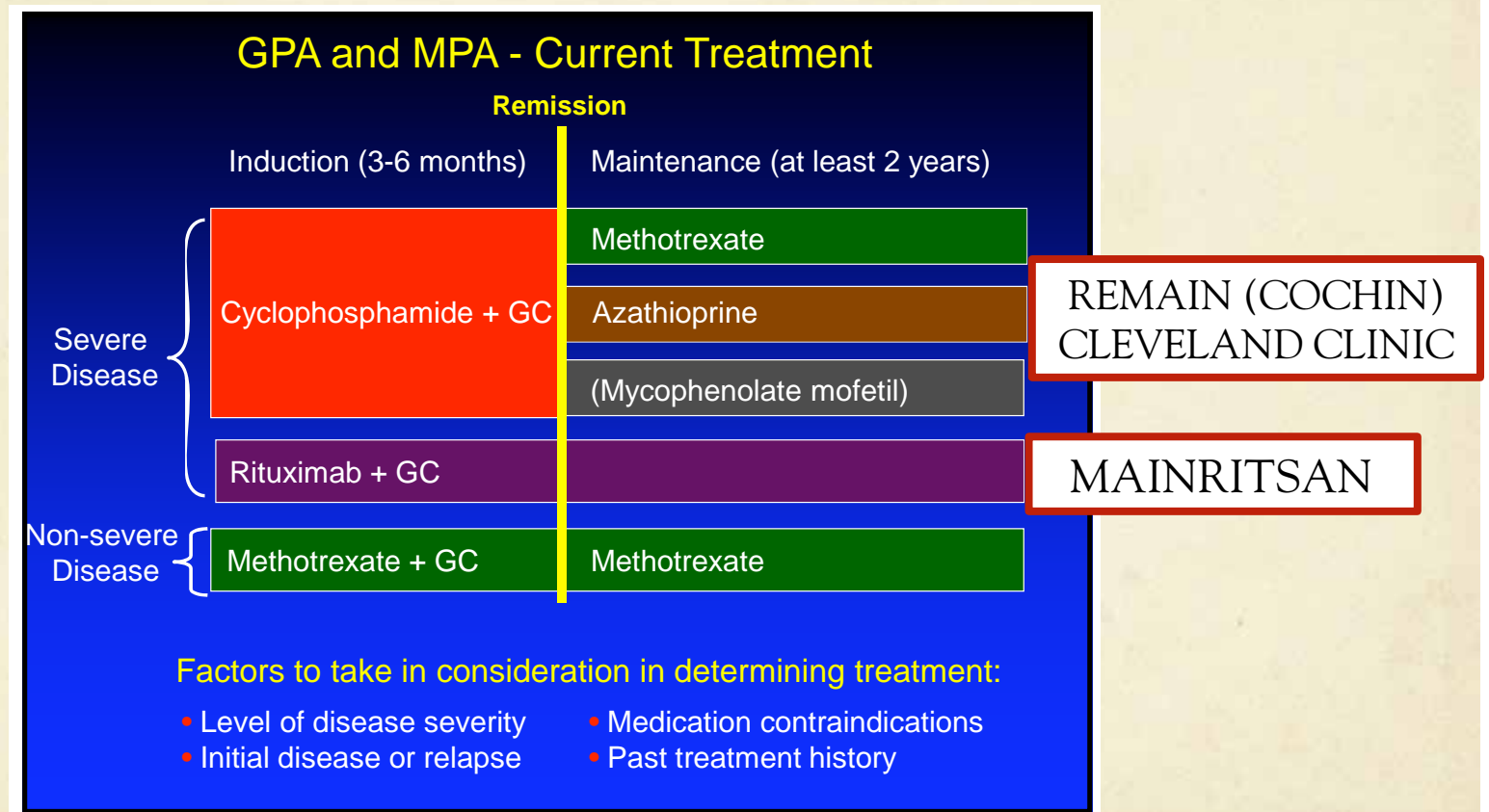
¹Stone J et al. Oral Presentation at ACR 2009. Philadelphia. Abstract 550.

²Stone J et al. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.

³CSR ITN021AI, Oct 14, 2010: p. 82, Table 18

Reproduction autorisée par Roche

Traitement des AAV



Gracieuseté de Carol A. Langford – Reproduction autorisée

MAINRITSAN

MAINtenance of remission using RITuximab for Systemic ANCA-associated vasculitides

GPA/MPA patients in remission after CYC (n=117)

Randomisation

RTX 500 mg x 2 D1,15 then 500 mg every 6 months up to 18 months (n=58)

AZA 2 mg/kg/day up to 18 months (n=59)

Follow up: 10 months

Criteria for primary endpoint: Major relapse rate at M28

Preliminary results

- 73.7% of patients have completed their 28 months of follow-up Last patient visit and trial closure scheduled in Oct 2012

	RTX (n=58)	AZA (n=59)
Major relapses, n (%)	3 (5.2)	15 (25.4)
Drop-outs, n (%)	6 (10.3)	21 (35.6)
Deaths, n		3
Sepsis	–	1
Pancreatic cancer	–	1
Mesenteric ischemia	–	1
SAEs, n (%)	32 (50)	37 (50.8)
Infections	9	9*
Death	0	3

* 1 death

AAV: Messages importants

- Majorité des patients se présentent initialement avec un tableau clinique limité et non multi-systémique
- Score BVAS/WG permet de sélectionner le traitement d'induction le plus approprié pour chaque patient
- Important de tenter de limiter la dose cumulative de CYC utilisée (ex: IV vs PO, Tx rechutes avec RTX)
- Bons résultats en induction mais il faut trouver des stratégies pour diminuer les rechutes, sans trop de toxicité
 - Minimum de 36 mois avec AZA \geq 50 mg ou MTX \geq 15 mg respectivement (Beaucoup de littérature à venir)
 - RTX q 6 mois x 3 > AZA (MAINRITSAN)



• Si vous avez des cas difficiles ou réfractaires,
n'hésitez pas à contacter CanVasc:

U de Montréal: Dre Michelle Goulet

U McGill: Dr Christian Pineau

U de Sherbrooke: Dr Patrick Liang

U Laval: Dr Judith Trudeau ou Dr Paul Fortin

www.canvasc.ca