

# Vasculites à ANCA

- mise à jour sur le traitement –

Académie Vasculaire 2021 – 18 Nov 2021

Jean-Paul Makhzoum, MD, FRCPC, FACP

Service de Médecine Interne

Clinique de Vasculite

Canadian Network for research on vasculitides

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

<http://vasculitemontreal.com>



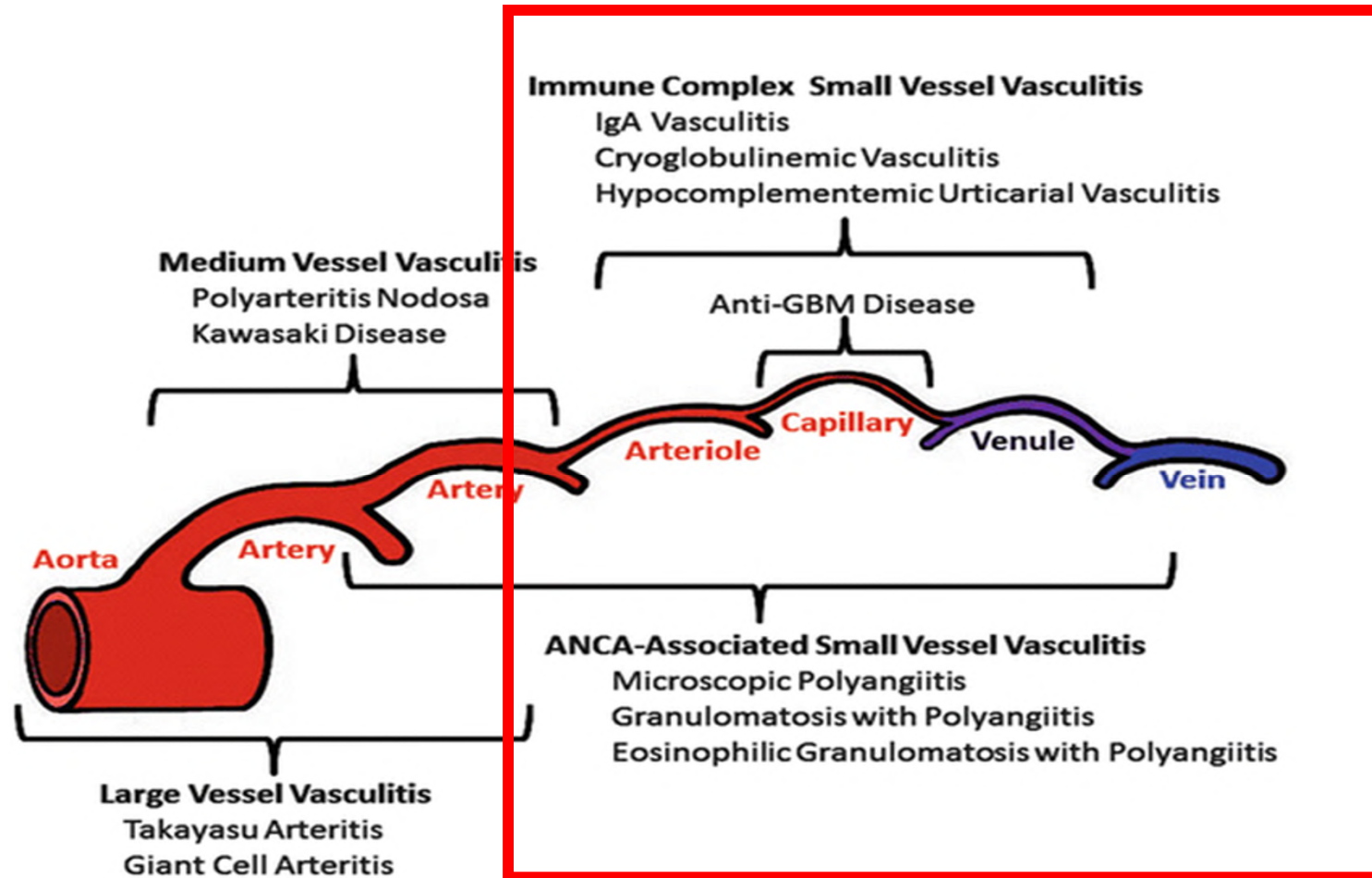
# Conflits d'intérêts - divulgations

- Investigateur principal avec financement
  - Janssen (Guselkumab en artérite à cellules géantes)
  - CanVasc (registre Canadien)
  - Can-AIM et Santé-Canada (biosimilaires en vasculites à ANCA)
- Conférencier et comité aviseur
  - Roche : artérite à cellules géantes
  - GSK : EGPA et Lupus
- Co-auteur des lignes directrices Canadiennes sur les vasculites à ANCA
- Plusieurs traitements discutés ne sont pas officiellement approuvés

# Objectifs

- Mise à jour sur le traitement d'induction
  - MALADE → RÉMISSION
- Mise à jour sur le traitement de maintien
  - RÉMISSION → PRÉVENIR LES RÉCIDIVES
- Discuter des enjeux sur durée de thérapie

# Classification – vasculites primaires

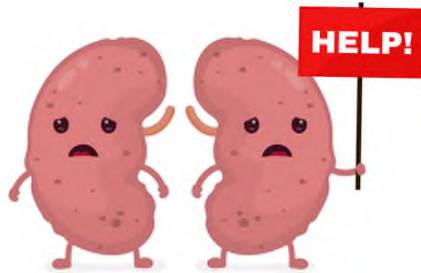


# Traitement selon la sévérité de la maladie

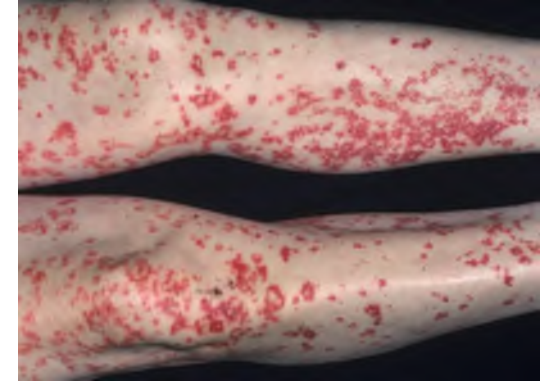
SÉVÈRE



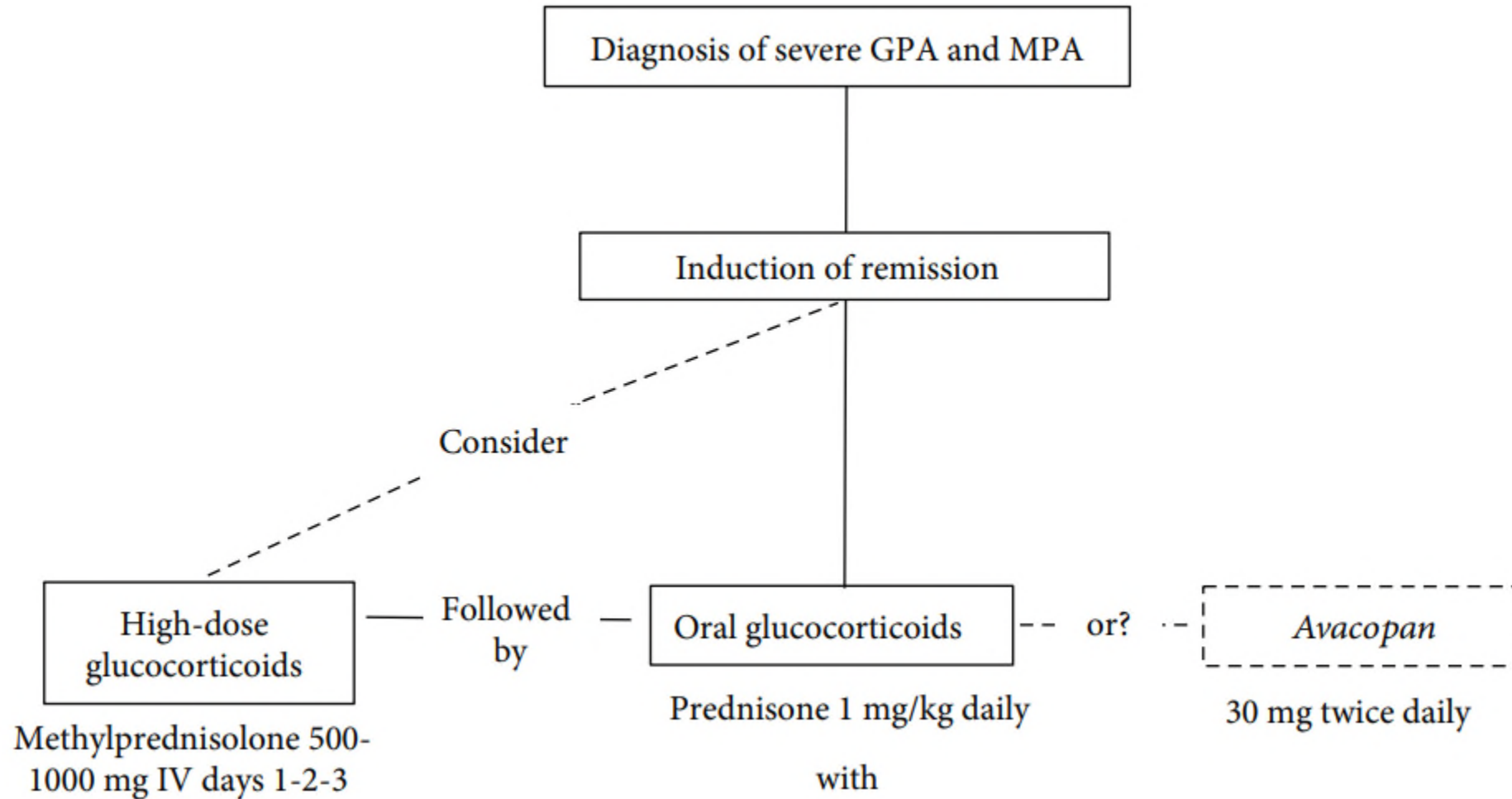
MAY CAUSE  
DAMAGE TO ORGANS



NON-SÉVÈRE



# Traitement d'induction – forme sévère



# Bolus de méthylprednisolone ?

- Aucune étude comparative prospective : Pred PO seul vs. Pulses MP
- Rétrospectif
- Patients tous avec créat > 500
- Pas de différence
  - Survie, récupération rénale ou récidives
- À 3 mois :
  - Plus d'infections (HR 2.66)
  - Plus de diabète (HR 6.33)

Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study

[Dimitrios Chanouzas](#), [Julie Anne G. McGregor](#), [Peter Nightingale](#), [Alan D. Salama](#), [Wladimir M. Szpirt](#), [Neil Basu](#), [Matthew David Morgan](#), [Caroline J. Poulton](#), [Juliana Bordignon Draibe](#), [Elizabeth Krarup](#), [Paula Dospinescu](#), [Jessica Anne Dale](#), [William Franklin Pendergraft](#), [Keegan Lee](#), [Martin Egfjord](#), [Susan L. Hogan](#) & [Lorraine Harper](#) 

[BMC Nephrology](#), 20, Article number: 58 (2019) | [Cite this article](#)

# Prednisone ou Avacopan ?

- Anti C5a- étude CLEAR et ADVOCATE
- Bloque l'étape du complément juste avant le dommage tissulaire
- Adjuvant **ou** pour remplacer corticostéroïdes ?!?!



# Étude ADVOCATE

## Primary Efficacy Endpoints:

**BVAS = 0 at Week 26**  
(No GC in Prior 4 Weeks)

**BVAS = 0 at Week 52**  
(No GC in Prior 4 Weeks)

~300 patients: 1:1 Randomization

1 Year Treatment Period

## Stratification:

**1. Baseline Therapy:**  
Oral/IV CYC or  
RTX

**2. ANCA Type:**  
Anti-MPO or  
Anti-PR3

**3. New or Relapsing  
Disease**

**A.**  
Active  
Drug  
Group

Avacopan: 30 mg Twice Daily

Placebo Prednisone Taper

RTX 4 weeks or CYC 12 weeks followed by AZA at week 15

**B.**  
Standard  
of Care  
Group

Placebo: Twice Daily

Prednisone Taper: 60 to 0 mg/day\*

RTX 4 weeks or CYC 12 weeks followed by AZA at week 15

\*over 20 weeks

# Étude ADVOCATE

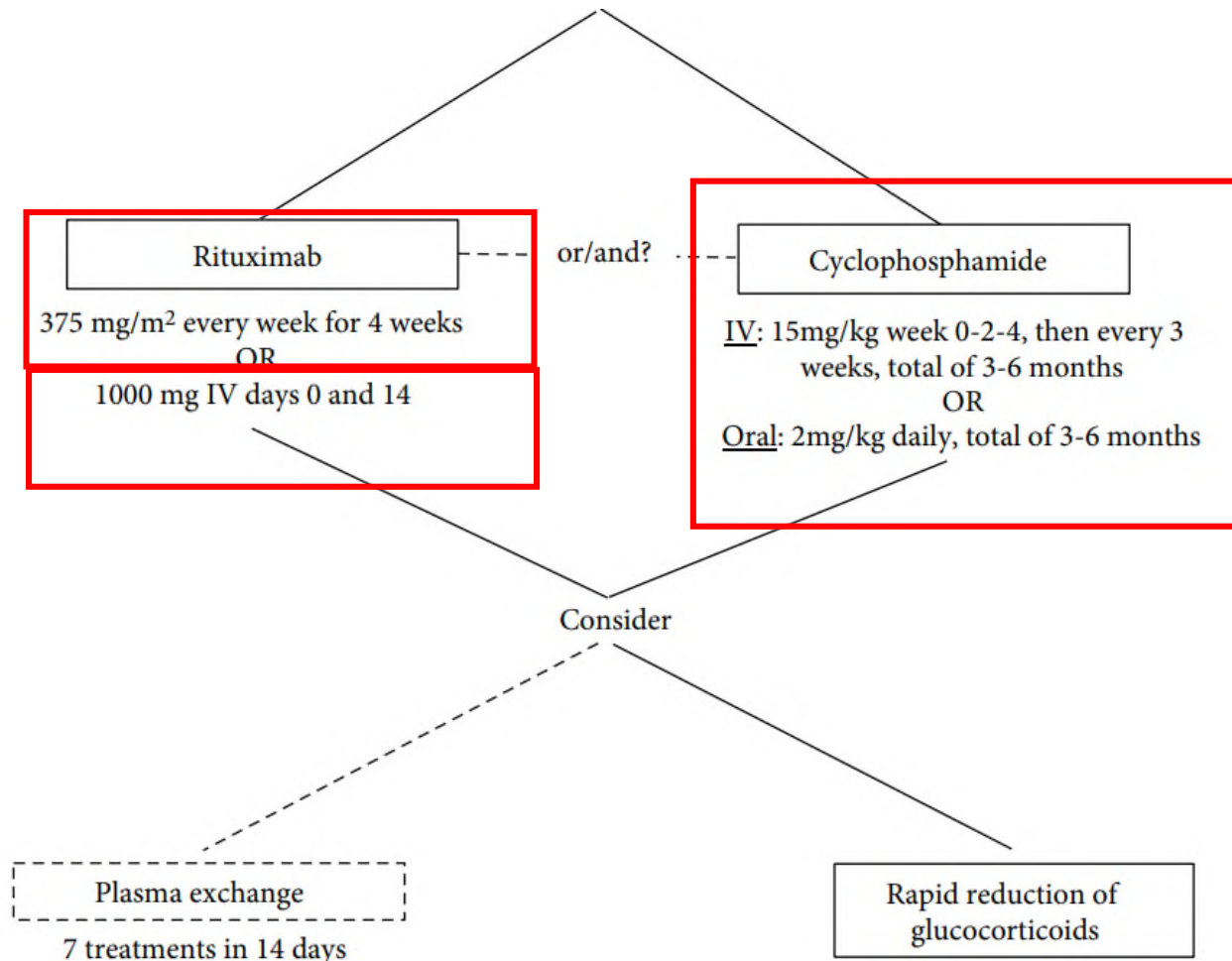
330 patients : 166 avacopan vs. 164 prednisone

	Avacopan	Prednisone
Rémission 26 semaines	72.3% *	70.1%
Rémission 52 semaines	65.7%**	54.9%
DFG 52 sem	Aug. DFG 7.3mL/min	Aug. DFG 4.0ml/min
Infection sévère	15.2%	13.3%

\* Non inférieur

\*\* Supérieur

# Induction de maladie sévère = Glucocorticoïdes + ????????



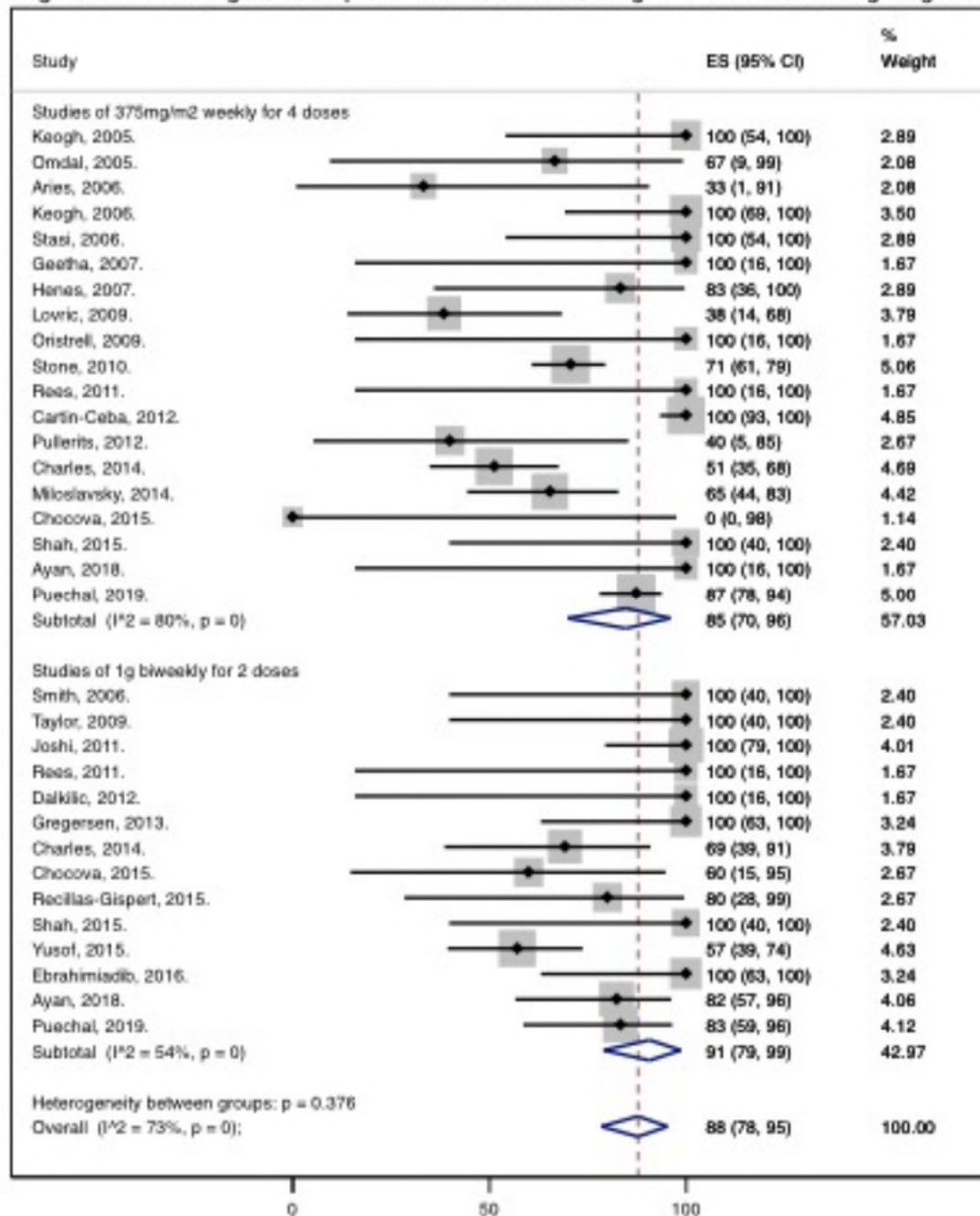
# Doses de rituximab en induction ?

## **Comparison of Two Rituximab Regimens for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-analysis**

Valérie Bénard<sup>1</sup>, Cynthia Farhat<sup>2</sup>, Melissa Zarandi-Nowroozi<sup>2</sup>, Madeleine Durand<sup>3</sup>,  
Christian Pagnoux<sup>4</sup>, Pierre Charles<sup>5,6</sup>, Xavier Puéchal<sup>5</sup>, Loic Guillevin<sup>5</sup> and  
Jean-Paul Makhzoum<sup>1</sup>



Figure 1. Percentage of Complete Remission According to Rituximab Dosing Regimen



Même sévérité initiale

PR3 similaires deux groupes

Prednisone idem à 6 mois



HÔPITAL DU SACRÉ-COEUR  
DE MONTRÉAL

Bénard V...  
Makhzoum JP.  
ACR Open 2021

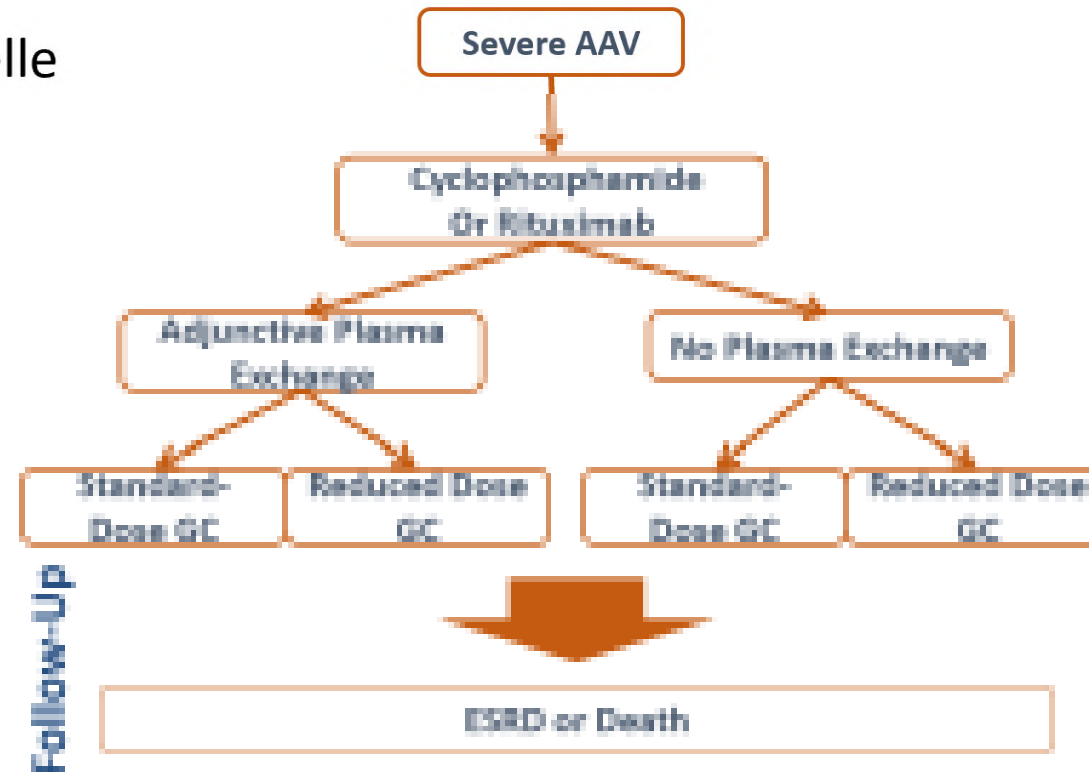
# Plasmaphèreses ?

## Horaire de sevrage des glucocorticoïdes ?

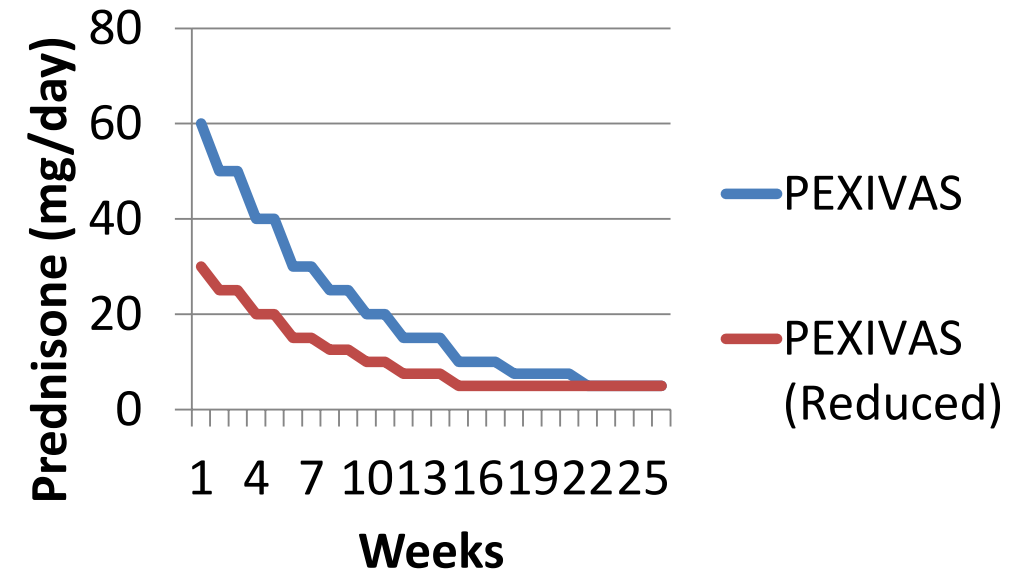
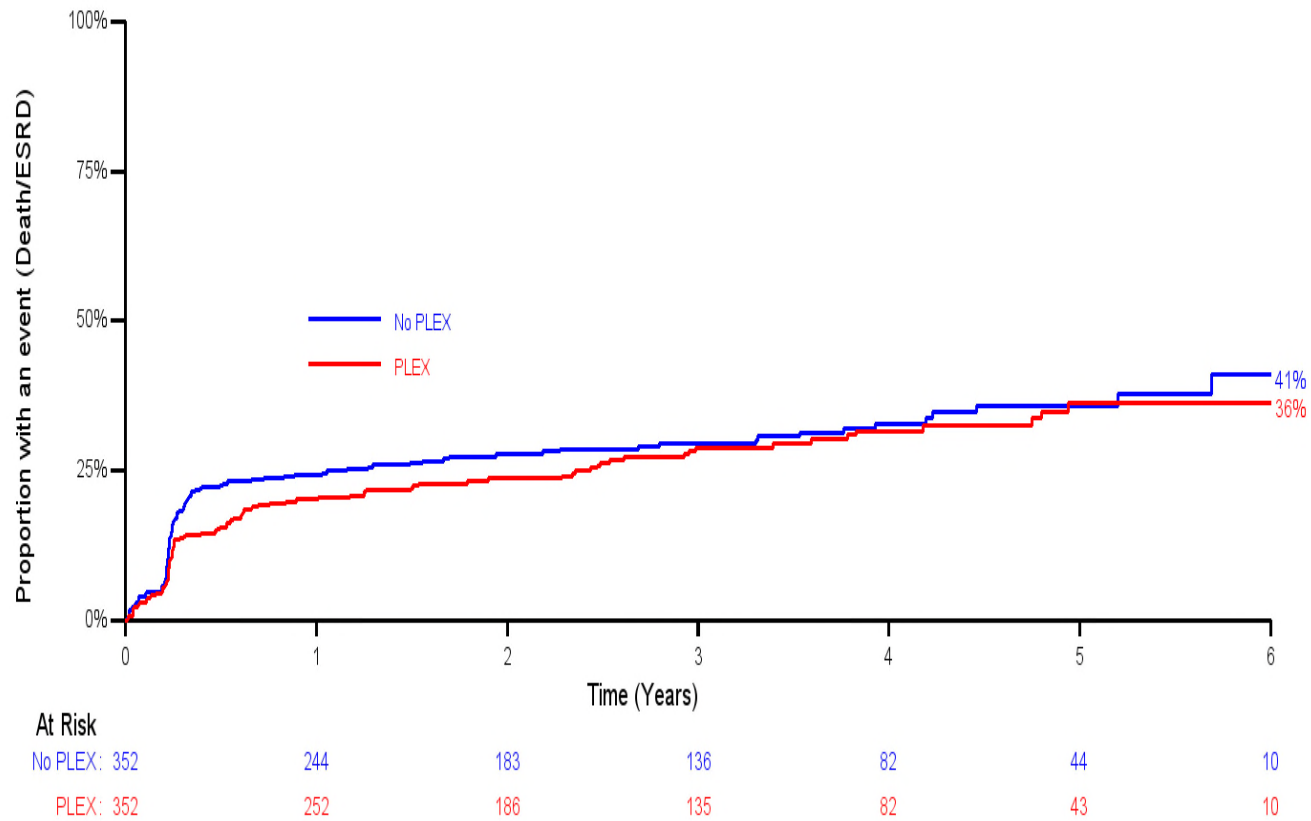
### Étude Pexivas



- Intervention – factorielle



# Étude Pexivas



# Étude Pexivas



- Conclusion : Pas de PLEX chez la majorité des patients, mais ...

Sous-groupe de patients avec maladie très sévère ? Ventilation mécanique ?  
Stratification avec la biopsie rénale ?

Statistiques des 4 sous-groupes ?

Est-ce sécuritaire de faire un sevrage rapide de prednisone et ne pas faire d'échange plasmatique, chez un patient intubé en dialyse qui reçoit du rituximab?

Sevrage de prednisone rapide : actuellement, 7.5 à 10mg à 3 mois de traitement !

Notre pratique ...



# THÉRAPIE DE MAINTIEN (maladie initialement sévère)

RITUXIMAB

Premier choix

500mg IV q6mois ou  
1000mg IV q4mois ou  
500mg IV Selon ANCA et CD20 (q3M)

vs.

AZA ou MTX

vs.

MMF ou LEF

N Engl J Med 2014; 371:1771-1780

Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:1143-1149

Annals of the Rheumatic Diseases. 2020 Sep;79(9):1243-1249

# DURÉE DE TRAITEMENT ?

- 2 à 4 ans .... Ou plus ???
- Avec ou sans prednisonne 5mg ?
- Selon la probabilité de récurrence
  - GPA
  - PR3-ANCA
  - Atcd de récurrence
  - Atteinte rénale – neuro baseline
- Selon le risque d'une récurrence sur la réserve d'organes
  - Attention à HD si dommage rénal préalable...
  - Attention à la récurrence neuro si séquelles neuro préalable...

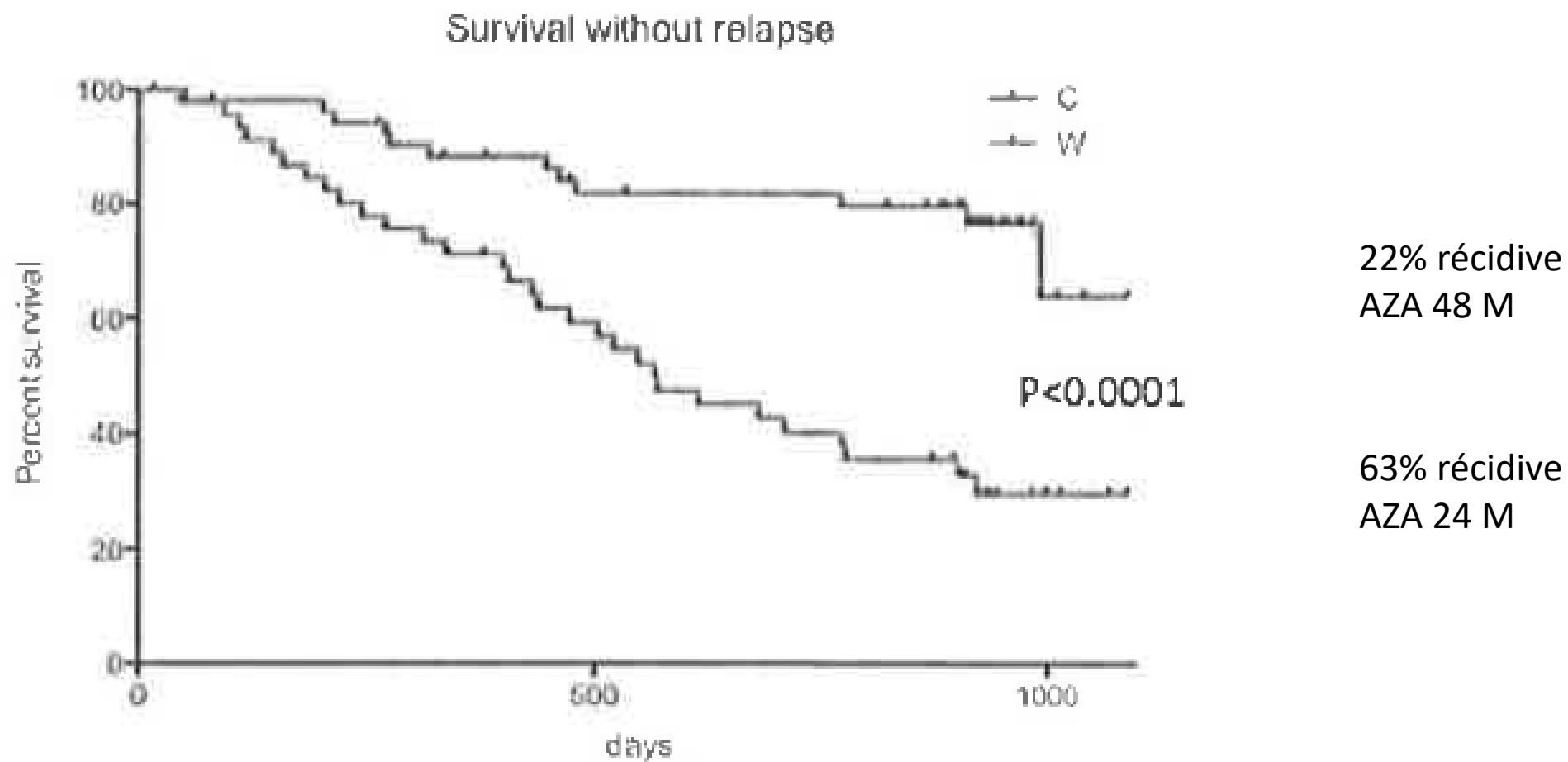
Combien de temps devons nous poursuivre la  
thérapie de maintien ?

### **The Remain Trial**

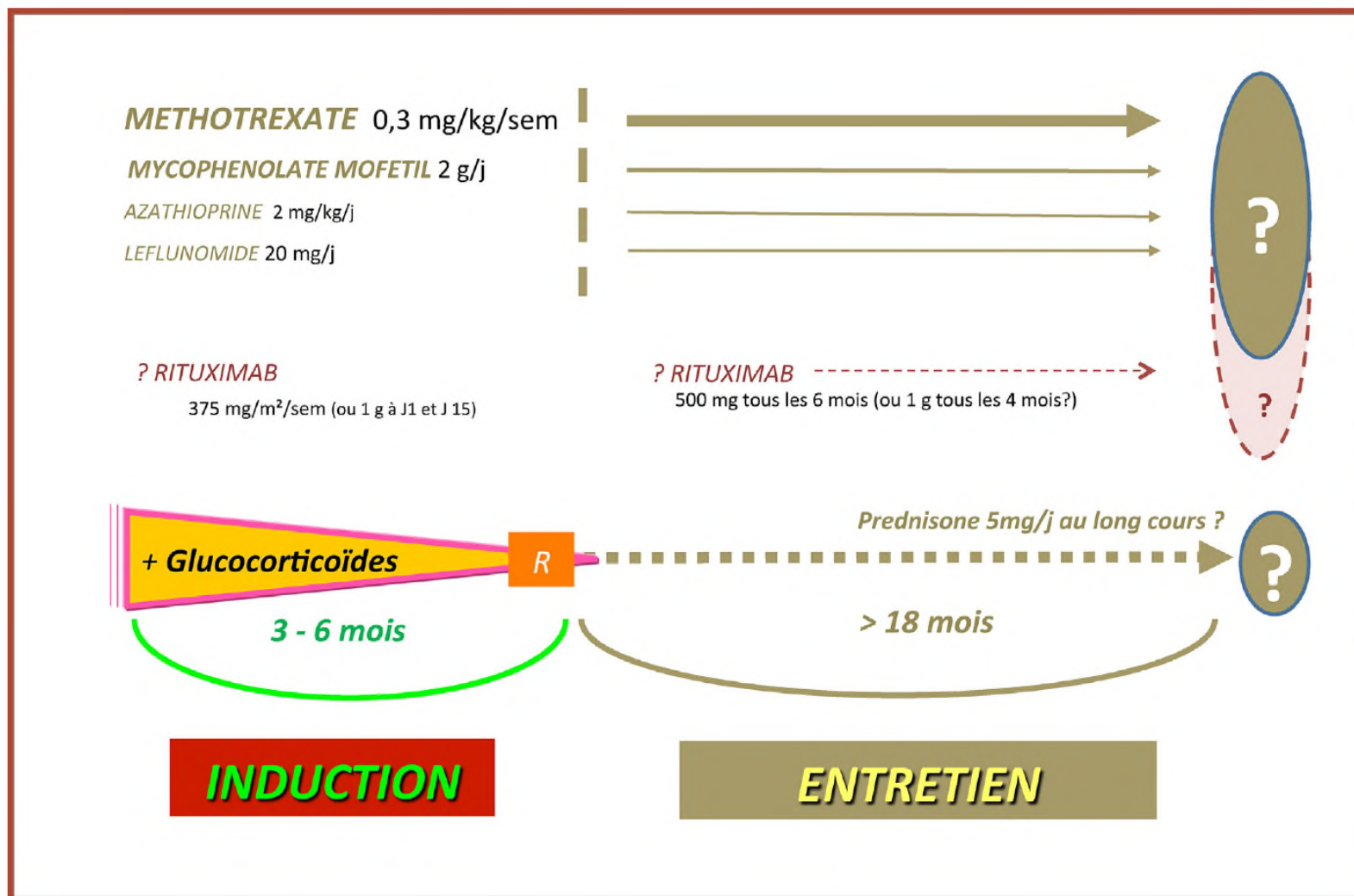
Randomized Controlled trial of Treatment Withdrawal in  
the Remission Phase of ANCA Vasculitis

Karras et al Ann Rheum Dis 2017;76:1662-68

# Remain Trial



# Induction de forme non sévère



# Conclusions

- La cyclophosphamide + GC demeure le choix chez les patients diagnostiqués avec une vasculite à ANCA de forme sévère.
- Le rituximab n'est pas inférieur à la CYC chez ces patients, et peut même être supérieur chez les patients avec rechute. Il ne cause pas d'infertilité ni de cancer.
- Les doses de rituximab à l'induction acceptables sont :  
375mg/m<sup>2</sup> q1sem x 4    ou    1000mg J0 et J14
- La plasmaphérèse ne semble pas offrir un avantage chez la plupart des patients. Attention aux sous-groupes très sévères avec sévrage de prednisone rapide et rituximab.
- La réduction plus rapide des GC chez les patients avec forme sévère est aussi efficace, et plus sécuritaire qu'une réduction plus lente.

# Conclusions

- Le maintien de rémission avec rituximab est la meilleure approche pour éviter une rechute chez les patients ayant eu une maladie sévère.
- L'arrêt de la thérapie de maintien précoce après la rémission est associé à un taux élevé de rechutes.

Merci !

Questions ? Informations ? Consultations ?

<http://vasculitemontreal.com>

[www.canvasc.ca](http://www.canvasc.ca)



HÔPITAL DU SACRÉ-COEUR  
DE MONTRÉAL

Université   
de Montréal

