

Aphérèses au cours des vascularites Toujours d'actualités?

Pr. Stanislas FAGUER

Département de Néphrologie et Transplantation d'organes,

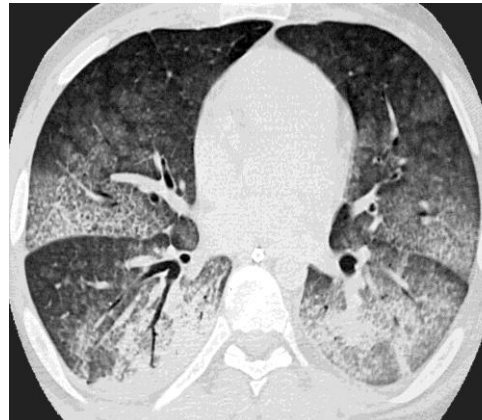
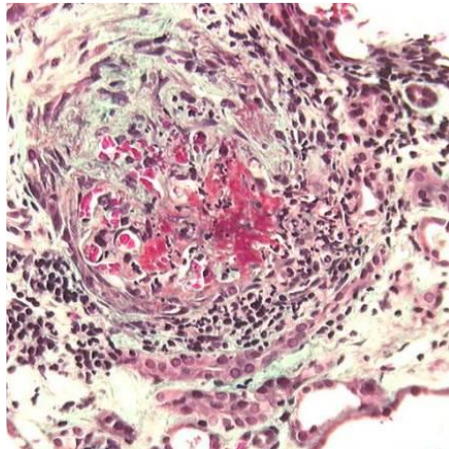
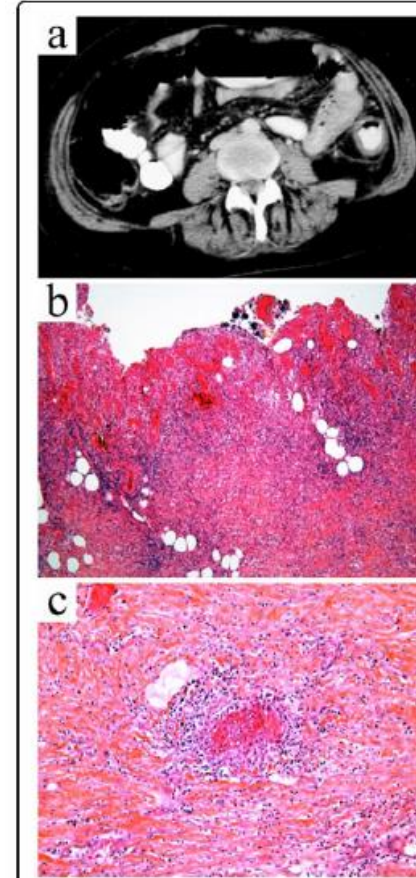
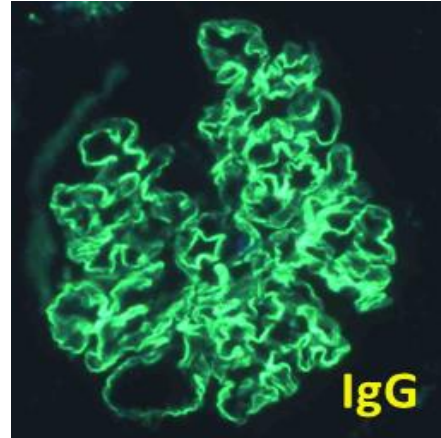
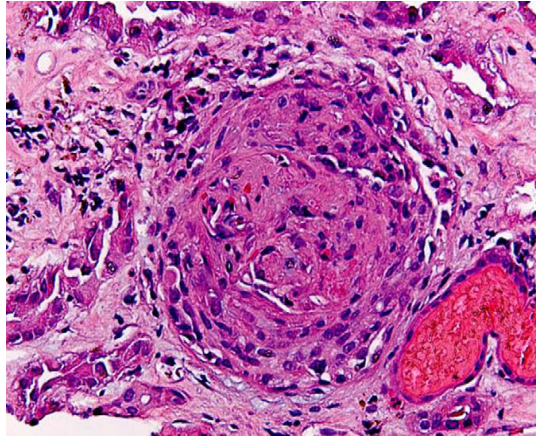
Centre de référence des maladies rénales rares

CHU de Toulouse, France

INSERM U1297, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires

Groupe Français d'études des vascularites

Vascularites : poser un diagnostic



Triptyque clinique + immunologie (ANCA MPO/PR3, C3, C4, CH50, anti-MBG) + histologie

Comment les aphérèses peuvent moduler le pronostic des maladies autoimmunes?

Théorie

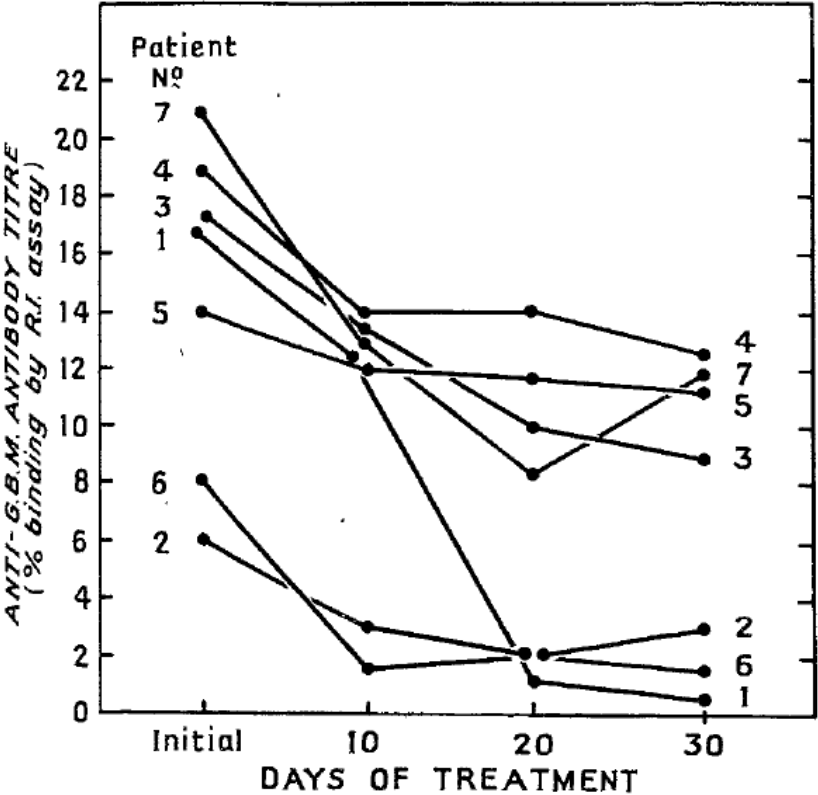
- Epuration des auto-anticorps (directement pathogènes)
- Epuration de chemokines / cytokines (directement pathogènes)
- Prévention de l'activation des voies du complément (classiques, alternative, terminale)
- Supplémentation en inhibiteurs du système immunitaire
- Immuno-modulation

Limites

- Les autoanticorps sont ils vraiment impliqués directement dans la physiopathologie de la maladie ?
(*p.ex. anti-PR3, dsDNA, anti-gangliosides...*)
 - Cibles thérapeutiques ? Marqueurs de suivi?
- L'épuration est elle réellement efficace?
 - Molécules circulantes vs. tissulaires, volume de distribution
- Hétérogénéité phénotypique des pathologies
 - Maladie active vs. chronique, sous-groupes de malades

**IMMUNOSUPPRESSION AND
PLASMA-EXCHANGE IN THE TREATMENT OF
GOODPASTURE'S SYNDROME**

C. M. LOCKWOOD A. J. REES
T. A. PEARSON D. J. EVANS
D. K. PETERS



THE LANCET, APRIL 3, 1976

1 and 6 showed rapid falls associated with striking improvement in renal function (see Lookwood et al.¹ for details of case 1 and fig. 2 for case 6); cases 3, 4, and 5, smaller falls in antibody titres exemplified by fig. 3 (case 3); and case 7 a good early fall in antibody followed by the progressive reaccumulation of antibody when cytotoxic drugs were stopped because of leucopenia (fig. 4). In all patients retaining some renal function at presentation (cases 1, 2, and 6) this improved (table 1).

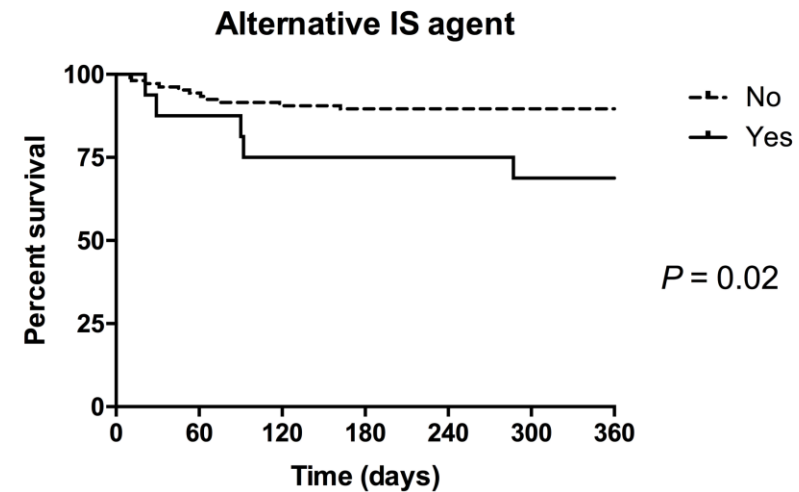
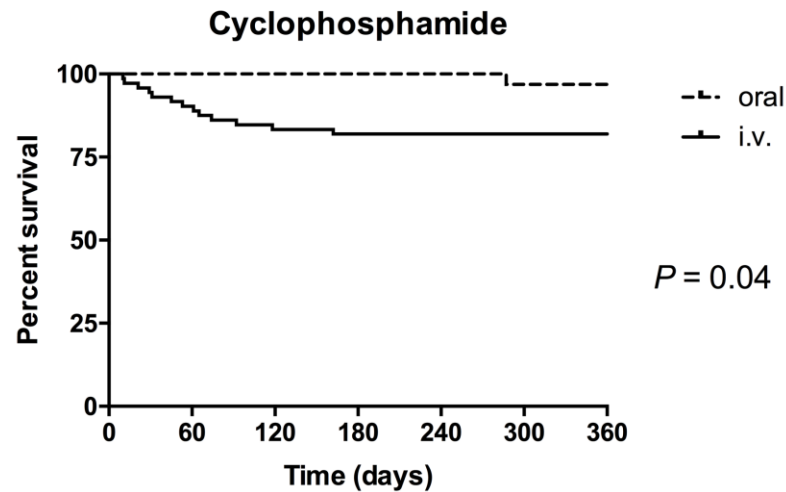
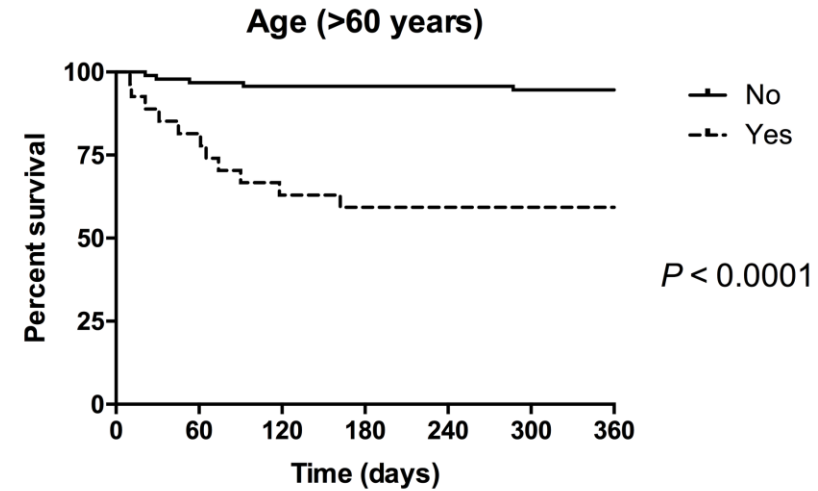
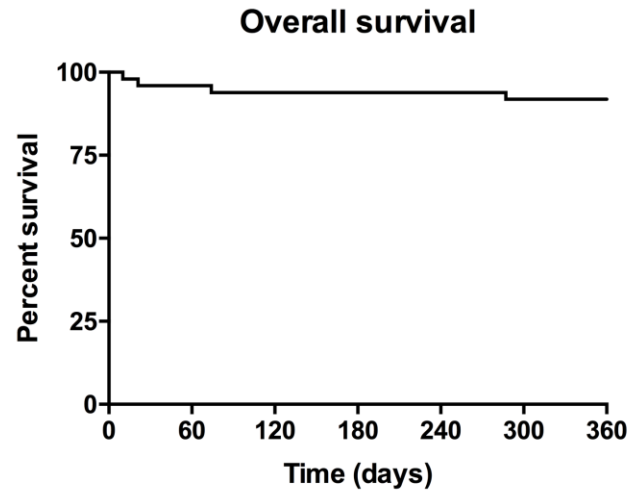
Reversal of lung hæmorrhage occurred in all five patients in whom it was a feature at presentation, and con-



4 – 6 séances d'EP en 10 jours

Survie 86% (6/7) vs. 10-40%

Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: a nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. Huart *et al* (J. Autoimmunity 2016)

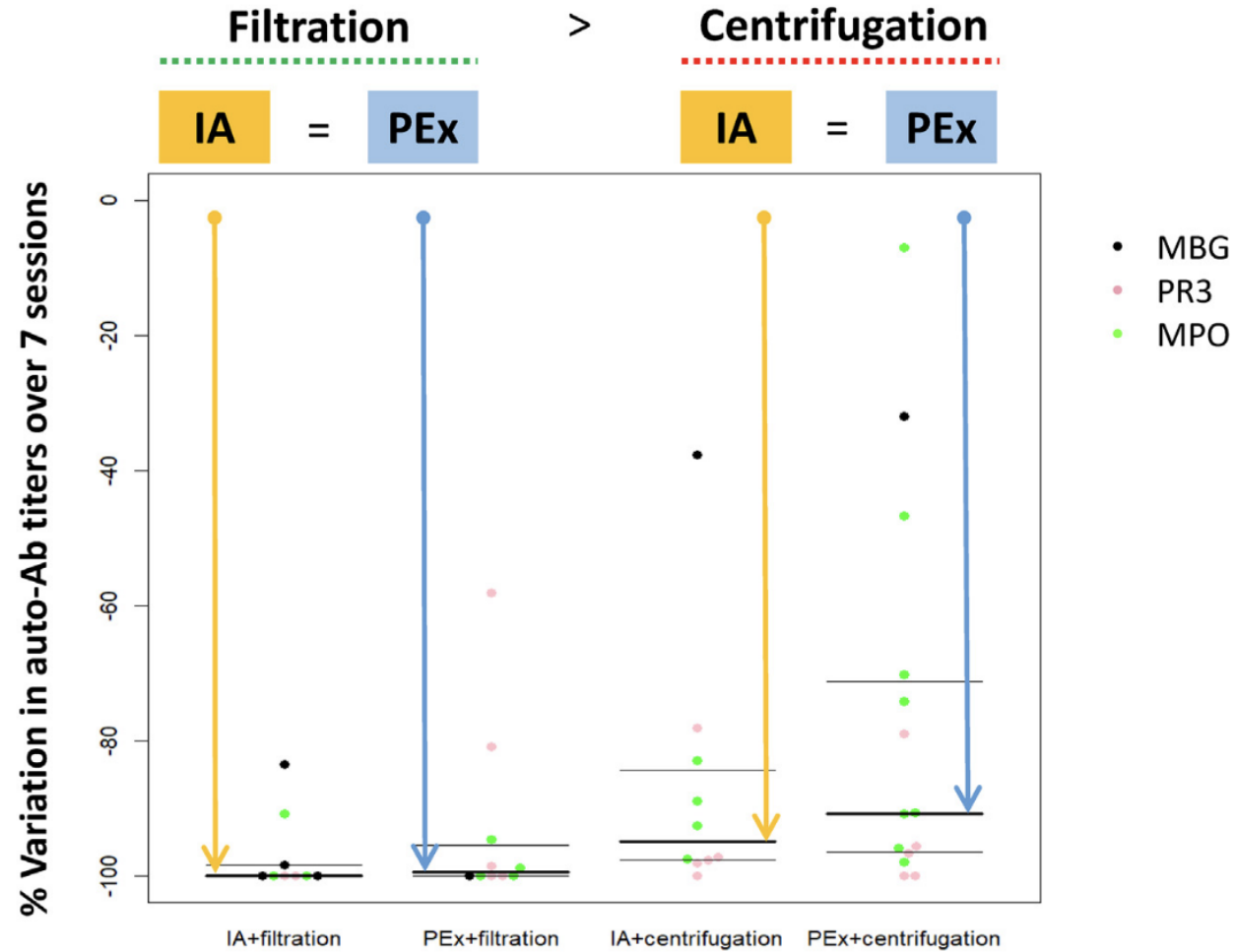


Vascularite à anticorps anti-MBG – Modalités des aphérèses

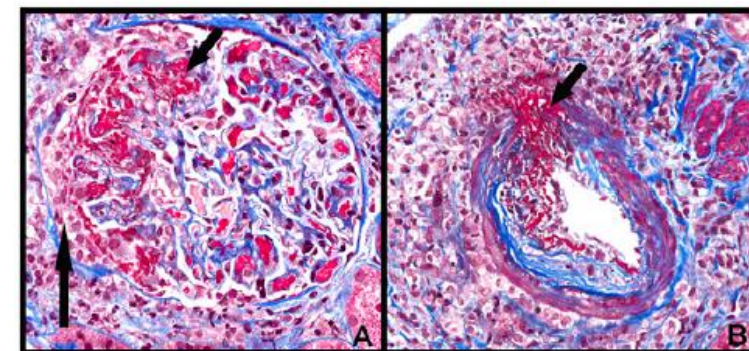
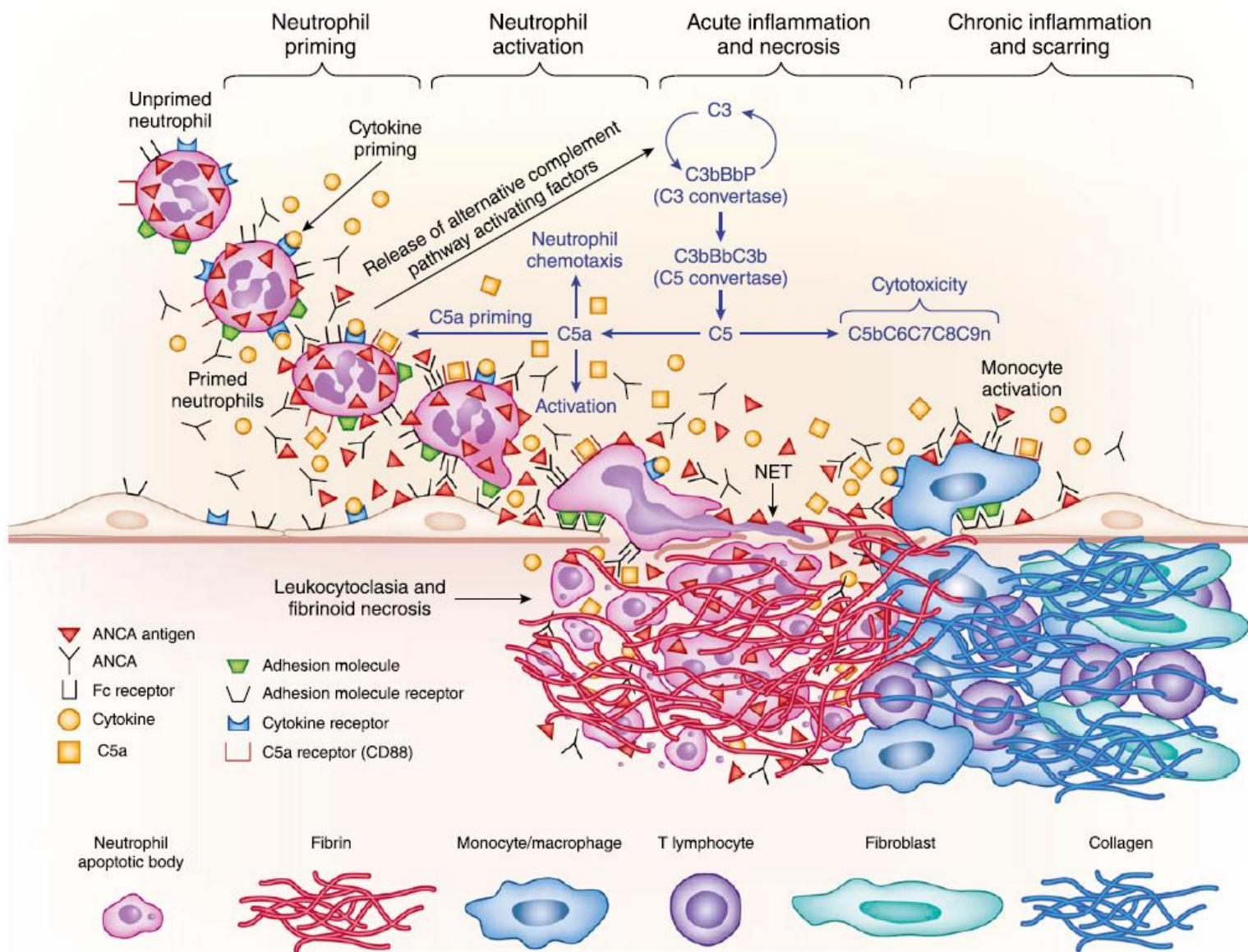
URGENT!

- **Echanges plasmatiques / DFPP selon le risque hémorragique**
 - **Soluté de substitution (EP):** albumine et/ou PFC (HIA ou PBR)
 - **Volume :** 60 ml/Kg/j
 - **Rythme :** quotidien initialement , au moins 10 – 14 séances en 2 semaines ou jusqu'à négativation des anti-MBG circulants (suivi 2/ sem)
 - **Abord:** voie veineuse périphérique ou VVC
 - Attention à la volémie en cas d'IR sévère (dialyse en parallèle si HD)
 - Attention aux troubles de l'hémostase
 - Attention aux manifestations anaphylactoïdes (PFC): DFPP ou IA
- **Bolus de corticoïdes** à fortes doses (**solumédrol 10 mg/Kg/j** jusqu'à 1 gr/j pendant 3 j) **puis 1 mg/Kg/j** avec décroissance sur 4 - 6 mois
- **Cyclophosphamide (Endoxan) per os 2 – 3 mg/Kg/j** (max 150 mg/j) **ou i.v. (500 mg x6)** adapté à la fonction rénale (< 15 ml/mn) et à la tolérance hématologique pendant 3 mois
- Cas par cas: relais RITUXIMAB, ajout AVACOPAN

IA vs. EP (centrifugation ou filtration)

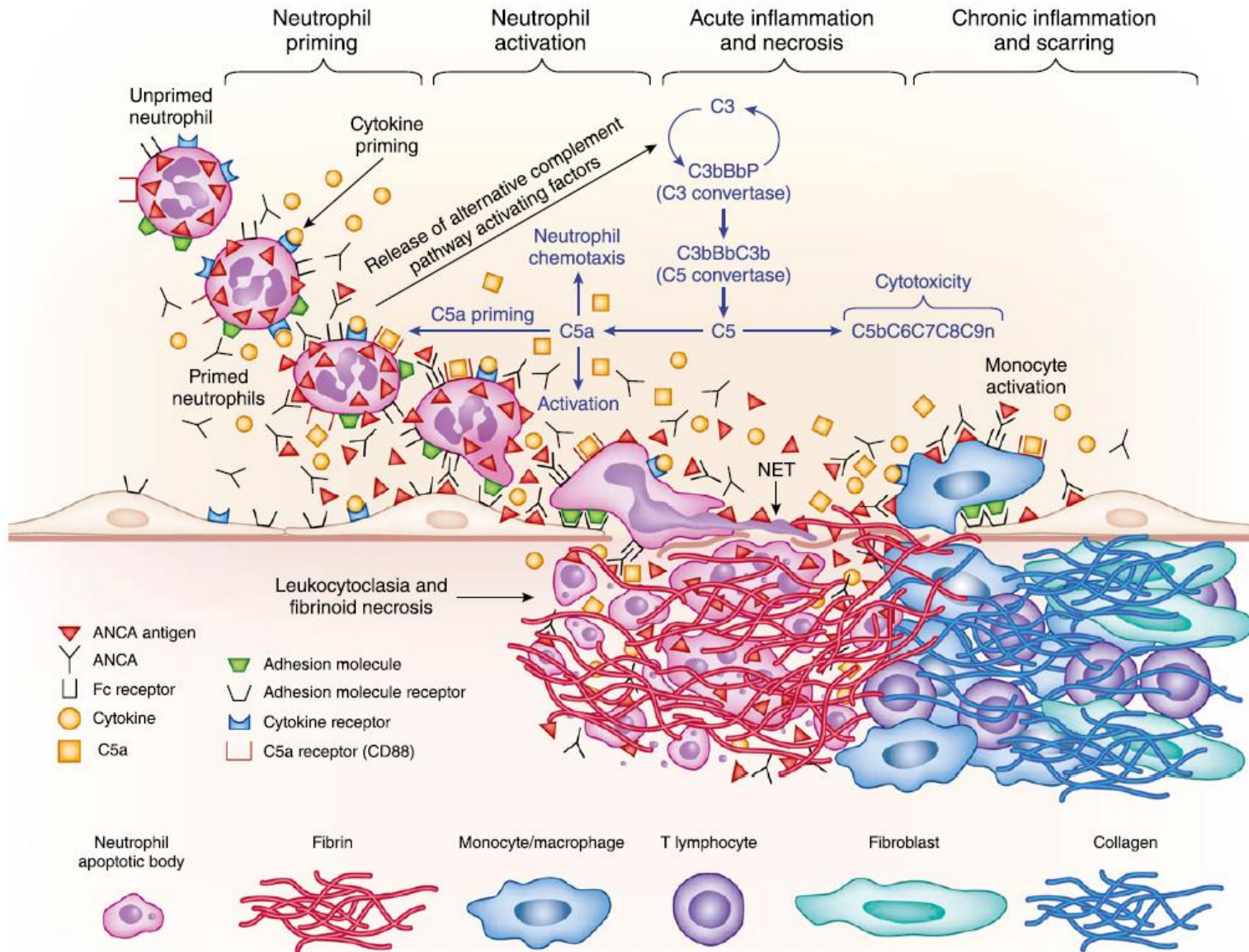


Physiopathologie des vascularites à ANCA



- Activation séquentielle des neutrophiles par les ANCA et les cytokines pro-inflammatoires
- Activation de la voie alterne du complément
- Activation PNN / cell. Endothéliale par l'axe C5a / CD88 (C5a-R) axis
- Inflammation par des NETs

Echanges plasmatiques au cours des VAA: théorie



Epuration

- D'anticorps pathogéniques (ANCA / MPO)
- Complément / chemokines
- Cytokines pro-inflammatoires en excès
- NETs

Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies

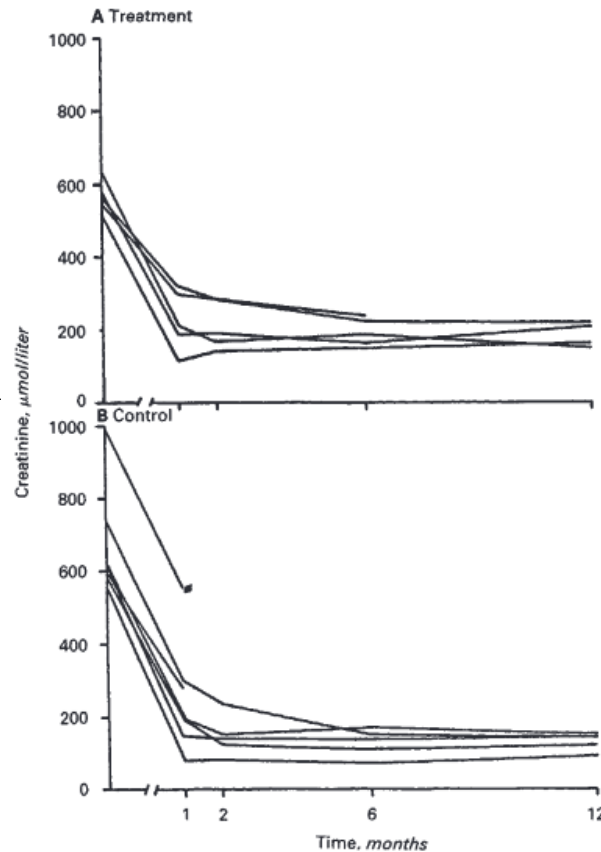
CHARLES D. PUSEY, ANDREW J. REES, DAVID J. EVANS, D. KEITH PETERS,
and C. MARTIN LOCKWOOD

Kidney International, Vol. 40 (1991), pp. 757-763

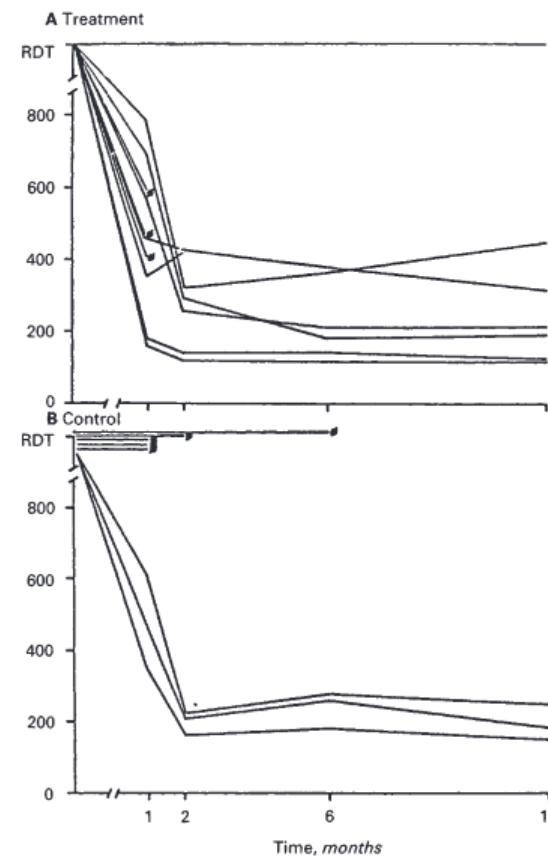
Plasma Exchanges
Mean 9 (5-25)
+ IS

IS
CYC p.o
+Cst
+Aza

SCr > 500mmol/L



Dialysis



«...Significant short-term benefit of PE
in dialysis-dependent cases... »

« The results show that patients not
already on dialysis responded
uniformly well to the
immunosuppressive drug regimen
used... »

« However, the mean percentage of
circumferential crescents was less in
the control group with >500 μmol/L »

Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

Patients avec insuffisance rénale sévère (SCr > 500 μ mol/L)

Methylprednisolone i.v (1 gram x3) n=67

vs. Echanges plasmatiques n=70

7 en 14 jours

Centrifugation ou filtration

Albumine $\pm$ PFC

(CYC (oral 6 mois, puis AZA) + GCs)

Les EP sont associés à un meilleur pronostic rénal à M12

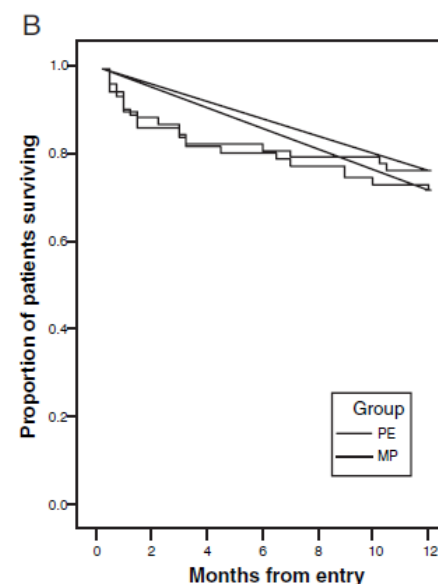
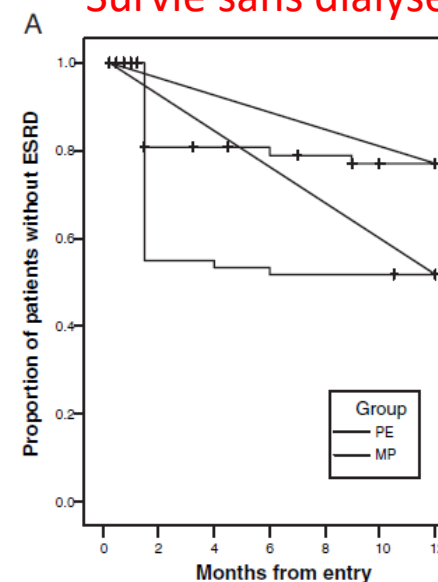
A 5 ans: pas de difference (IRCT) mais de nombreux biais!

Entretien variable (ère pré-RTX)

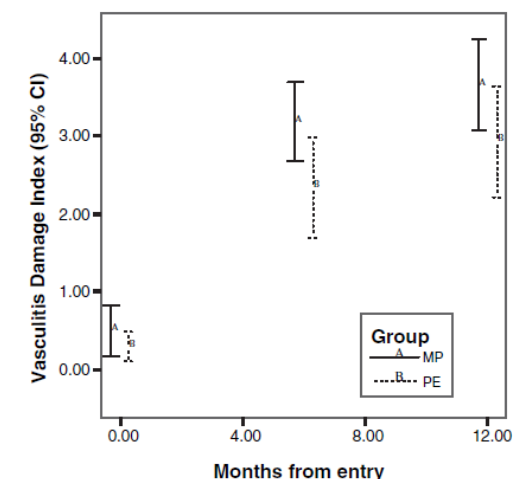
Taux de rechute variable

...Année sans dialyse gagnée (coût, QoL...)

Survie sans dialyse



Survie globale



ORIGINAL ARTICLE

Plasma Exchange and Glucocorticoids
in Severe ANCA-Associated Vasculitis

*Des EP doivent ils être réalisés au
cours des VA moins sévères?*

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Plasma Exchange (N = 352)	No Plasma Exchange (N = 352)
Kidney function		
Median serum creatinine level (IQR) — $\mu\text{mol/liter}$	327 (206–491)	336 (209–495)
Serum creatinine level $\geq 500 \mu\text{mol/liter}$ or undergoing dialysis — no. (%)	101 (28.7)	104 (29.5)
Undergoing dialysis — no. (%)	66 (18.8)	74 (21)
Severity of pulmonary hemorrhage — no. (%)		
No hemorrhage	257 (73.0)	256 (72.7)
Not severe	64 (18.2)	66 (18.8)
Severe†	31 (8.8)	30 (8.5)

 MEPEX : 29% of patients

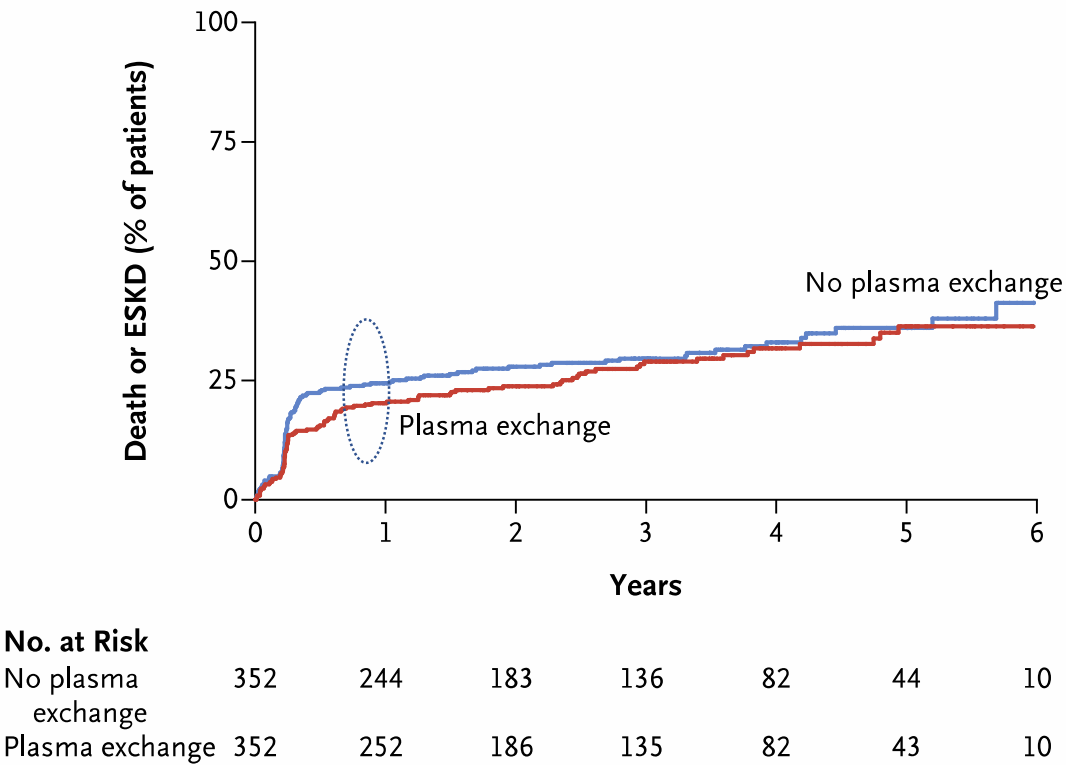
ORIGINAL ARTICLE

Plasma Exchange and Glucocorticoids
in Severe ANCA-Associated Vasculitis

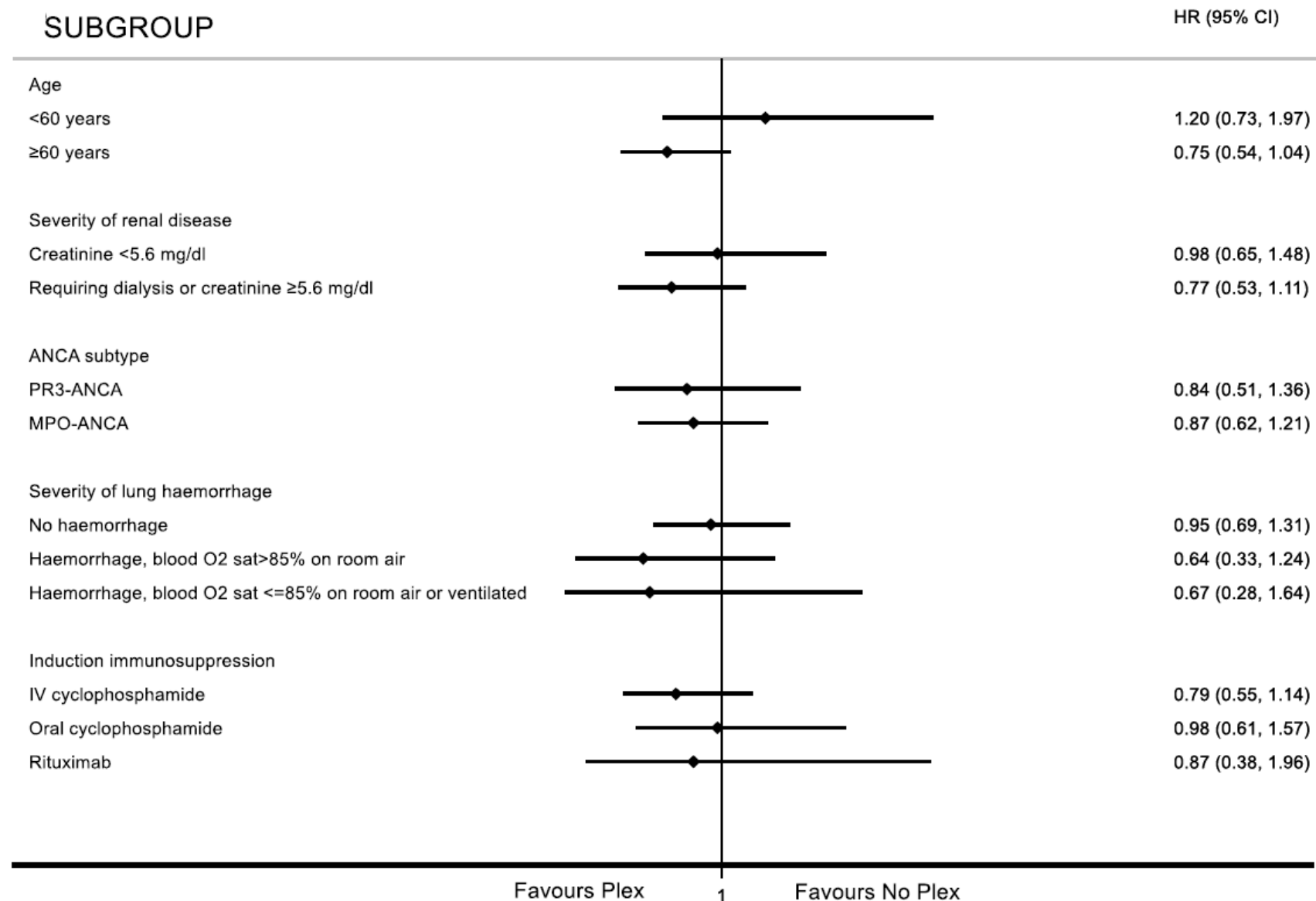
Table 2. Primary Composite Outcome with Plasma Exchange as Compared with No Plasma Exchange.*

Table 2. Primary Composite Outcome with Plasma Exchange as Compared with No Plasma Exchange.*			
Analysis	Plasma Exchange	No Plasma Exchange	Hazard Ratio (95% CI)
	no. with outcome/total no. (%)		
Primary analysis†	100/352 (28.4)	109/352 (31.0)	0.86 (0.65–1.13)
Partially adjusted analysis‡	100/352 (28.4)	109/352 (31.0)	0.89 (0.68–1.17)
Per-protocol analysis	95/338 (28.1)	99/322 (30.7)	0.85 (0.64–1.13)
Analysis at 1-year follow-up	70/352 (19.9)	85/352 (24.1)	0.77 (0.56–1.06)

A Primary Outcome According to Plasma Exchange



Analyses en sous-groupes (end-point : IRCT ou décès)



Quelles conclusions...?

- **Pas de difference sur le endpoint composite (décès ou IRCT) dans tous les sous-groupes pré-spécifiés**

Mais

- **Limites techniques**
 - Pas d'information concernant les techniques utilisées (fréquence? EP quotidiens à la phase initiale? Volume de plasma?)
 - Pas d'information sur la cinétique des ANCA?
- **Pronostic pulmonaire**
 - Pas d'information sur la durée de ventilation mécanique
 - Pas d'information sur les paramètres respiratoires à distance (M6-M12)
- **Pronostic rénal**
 - Pas d'information sur l'histologie rénale initiale (activité, lésions chroniques...)
 - Pas d'information sur la cinétique rénale pré-inclusion
 - Peu d'information sur l'incidence des rechutes

Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis (AAV) with Severe Renal Disease

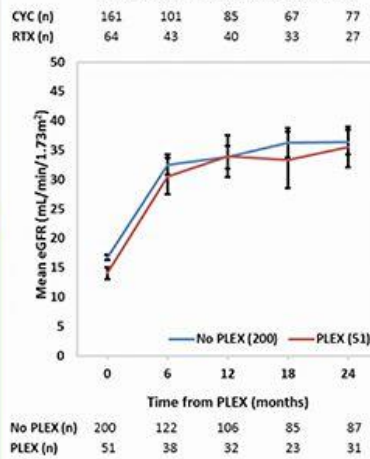
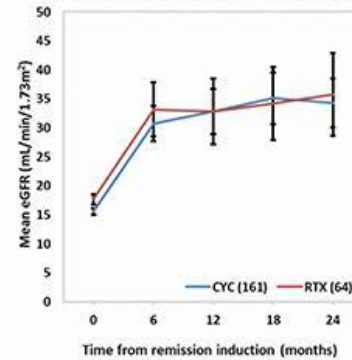
METHODS

MPO or PR3-ANCA positive
MPA and GPA
Severe renal disease
(eGFR < 30 mL/min/1.73m²)
n = 251

Rituximab (RTX)
vs.
Cyclophosphamide (CYC)
+/-
PLEX

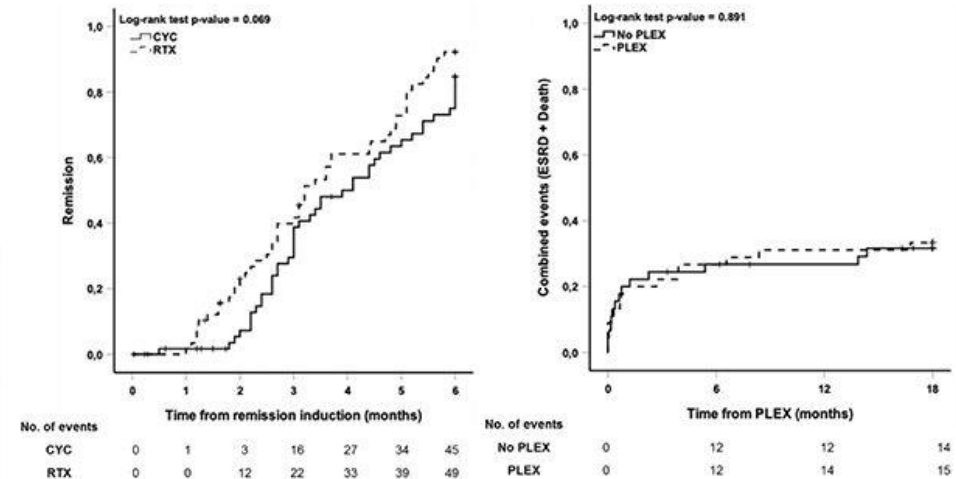
Propensity Score
Matching Analysis
Treatment related factors
RTX vs. CYC or PLEX status
Treatment with IV MTP
Disease severity related factors
eGFR < 15 mL/min/1.73m²
Alveolar Hemorrhage

Vasculitis outcomes
Renal outcomes



RESULTS

Similar renal function recovery



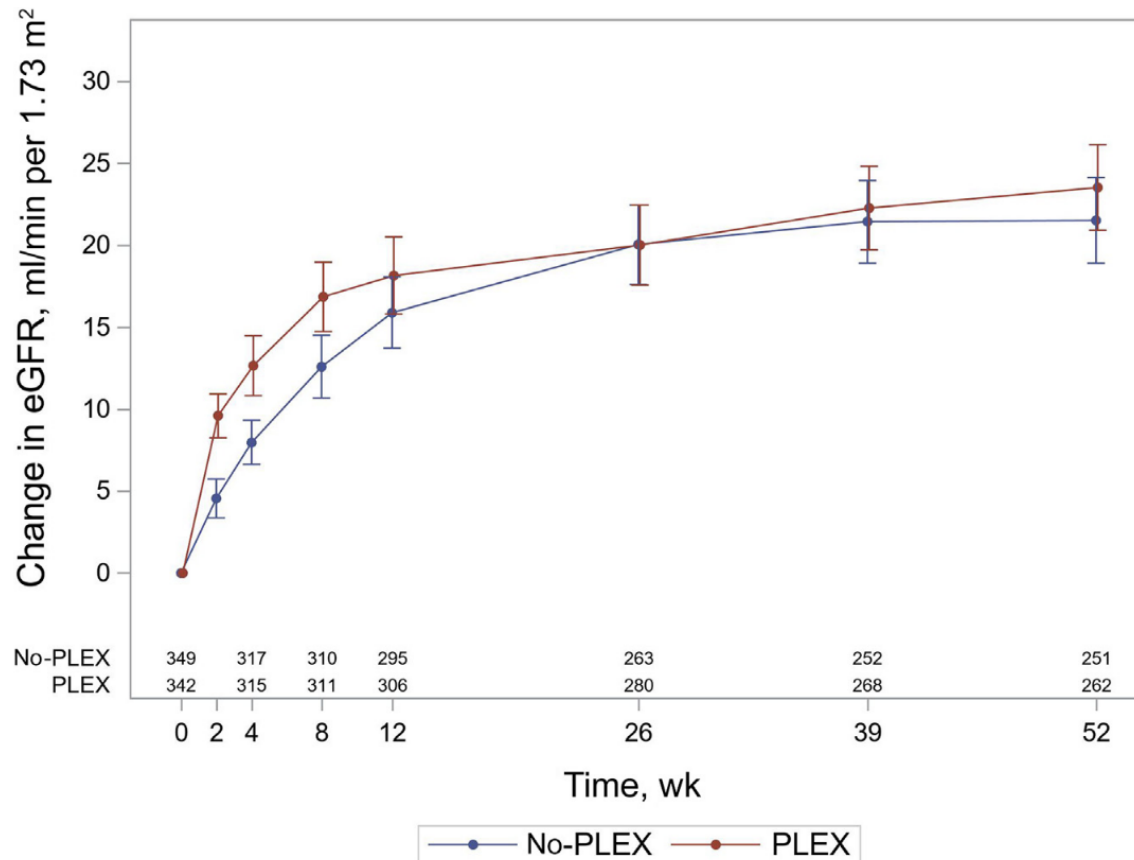
CYC vs. RTX
No differences in the outcomes after adjustment
by Propensity Score Matching

PLEX vs. No PLEX

Conclusion: The apparent benefits and risks of using CYC or RTX for the treatment of patients with AAV and severe renal disease are balanced. The addition of PLEX to standard remission-induction therapy showed no benefit in our cohort. A randomized controlled trial is the only satisfactory means to evaluate efficacy of remission-induction treatments in AAV with severe renal involvement.

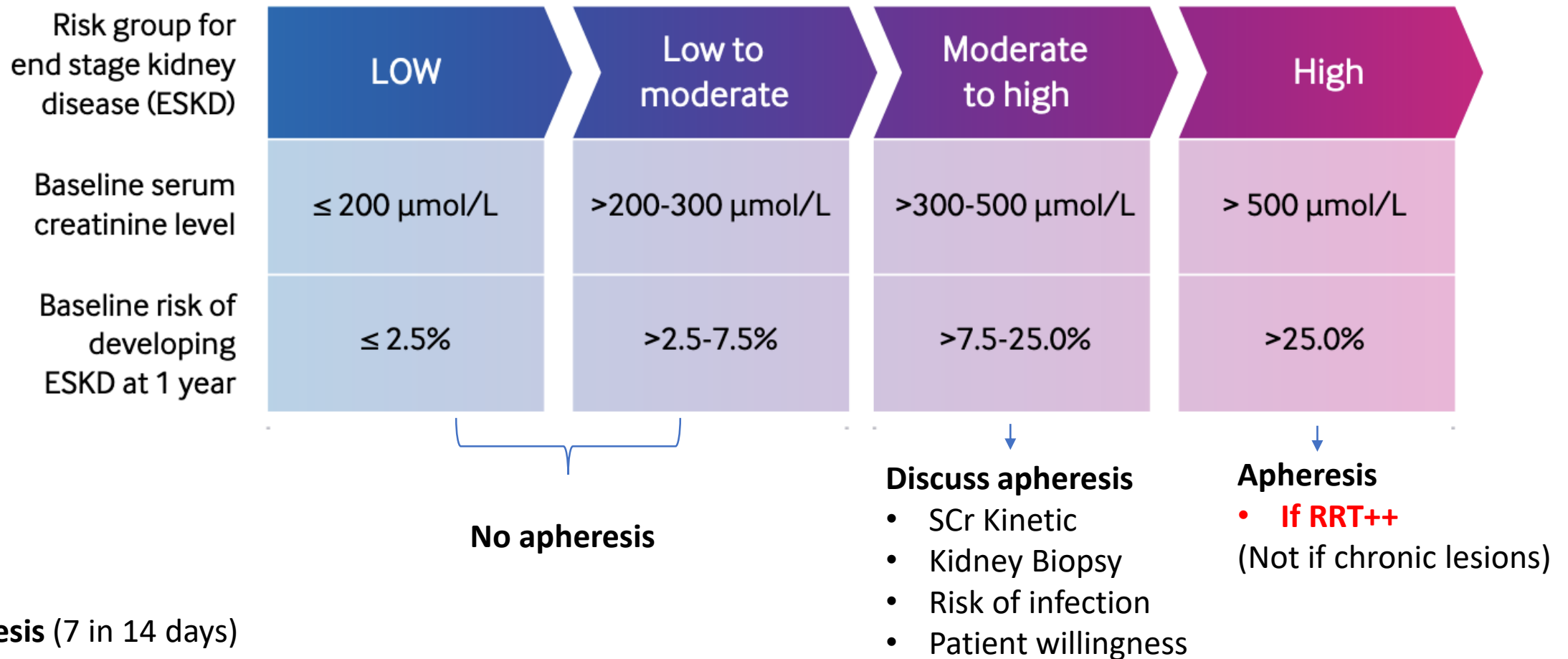
Autres informations issues de PEXIVAS

Outcome	Week 4	P value	Week 26	P value	Week 52	P value
Recovery of kidney function	1.41 (1.09–1.82)	0.008	1.09 (0.94–1.26)	0.268	1.16 (1.02–1.33)	0.028
Sustained low kidney function	0.76 (0.57–1.01)	0.058	–	–	–	–
Decline in eGFR	0.53 (0.26–1.08)	0.081	–	–	–	–



- Meilleure récupération rénale précoce dans le groupe EP
- Association EP puis relais avacopan dans les formes sévères de GNRP?

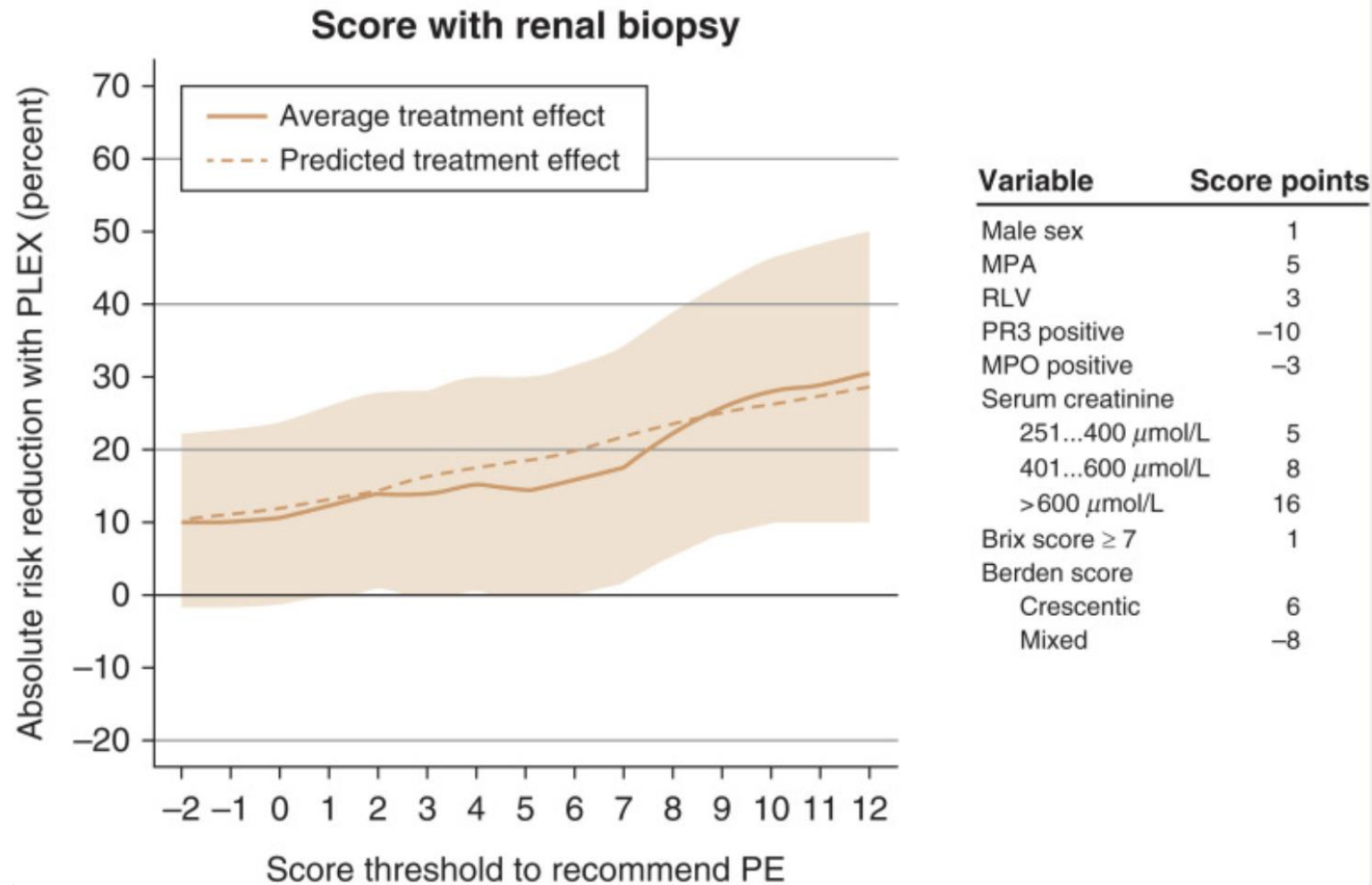
Aphérèses au cours des vascularites à ANCA



Apheresis (7 in 14 days)

- Plasma exchange = immunoadsorption (*Cinevas study*)
- Double filtration plasmapheresis
- Peripheral catheter > central catheter

Place de la biopsie rénale pour décider des aphérèses



Take home messages

- **Lorsqu'un syndrome pneumo-rénal est suspecté (ou en cas de GNRP ou d'HIA sévère), une vascularite à anticorps anti-MBG doit toujours être considérée et recherchée (résultats <24 heures)**
 - Association anti-MBG / ANCA 15 – 20%
- **Chez les patients avec un anti-MBG circulant (ou sans possibilité d'avoir un résultat en moins de 24 heures), débuter des aphérèses quotidiennes (3j)** (le retard à l'introduction des EP est délétère).
L'immunoadsorption peut probablement être utilisée à la place des EP/DFPP (données parcellaires, coût)
- **Vascularites à ANCA sans anticorps anti-MBG**
 - $\text{SCr} < 500 \mu\text{mol/L}$: pas d'aphérèse (sauf aggravation rénale aiguë)
 - $\text{SCr} > 500 \mu\text{mol/L}$ ou dialyse: discuter des aphérèses chez les patients avec une présentation aiguë (atcd) ou après une biopsie rénale (EP: J1-2-3 puis 1j/2 jusqu'à 7 - 10 séances)
 - Hémorragie pulmonaires sévères: discuter d'aphérèses? Contrasting data (initial severity, which outcome?)
- **Si une aphérèse est débutée, adapter la technique** (EP, DFPP, IA) selon le risque hémorragique, volémique et l'accès vasculaire. Quelle cible? (titre d'ANCA? AP50?)

Vascularite à anticorps anti-MBG - perspectives

Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies *in vivo* in Severe Kidney Disease: An Open Label Phase IIa Study

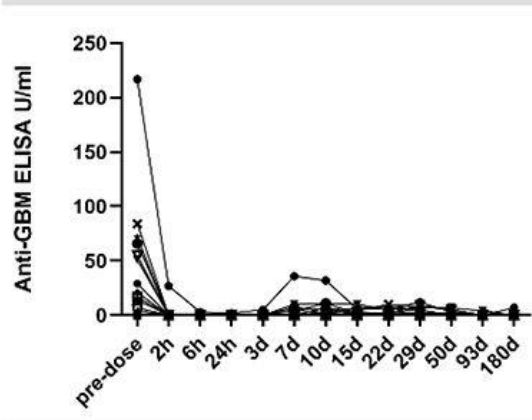
JASN
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

METHODS

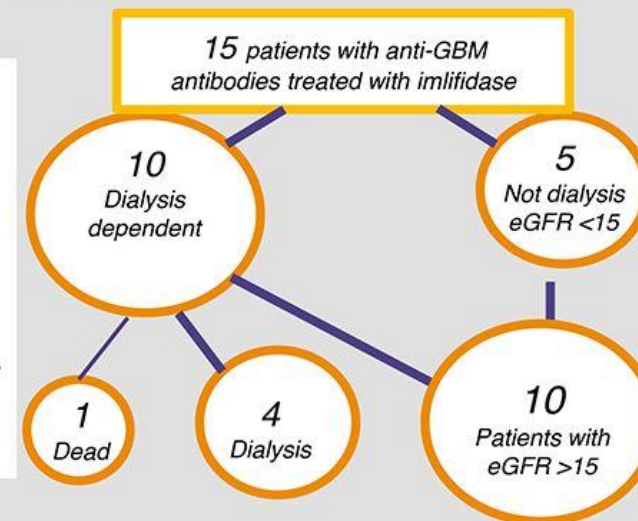
- 15 patients with circulating anti-GBM antibodies
- eGFR <15 ml/min/1.73m²
- To all:
 - Imlifidase 0.25 mg/kg
 - Cyclophosphamide
 - Corticosteroids
- If rebound of anti-GBM
 - Plasma exchange

Primary outcome:

Dialysis independency at 6 months



OUTCOME



Conclusion

Cleavage of IgG *in vivo* with the endopeptidase imlifidase caused rapid clearance of anti-GBM antibodies and was in this one arm pilot study associated with renal survival in 10 out of 15 patients.

doi: 10.1681/ASN.2021111460

Fredrik Uhlin et al. JASN doi:10.1681/ASN.2021111460

JASN
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

Le futur ?

- **VAA:** Blocage du complément (avacopan ; anti-properdine ; anti-FB)
 - En association / en relais / à la place des aphaérèses?
- **VAA:** blocage prolifération extra-capillaire (anti-claudin-1?)
 - A la place des aphaérèses
- **Imlifidase au cours des vascularites anti-MBG?**
 - Immédiatement à la place des EP

F 19 ans, VAA + anti-MBG
100% de glomérules atteints
Rupture capsule Bowman 30%
Induction: 2 EP + 3 bolus SMD
Imlifidase
CYC PO
Entretien (J10): RTX / Avacopan

