

Thérapeutiques d'urgence et Maladies systémiques

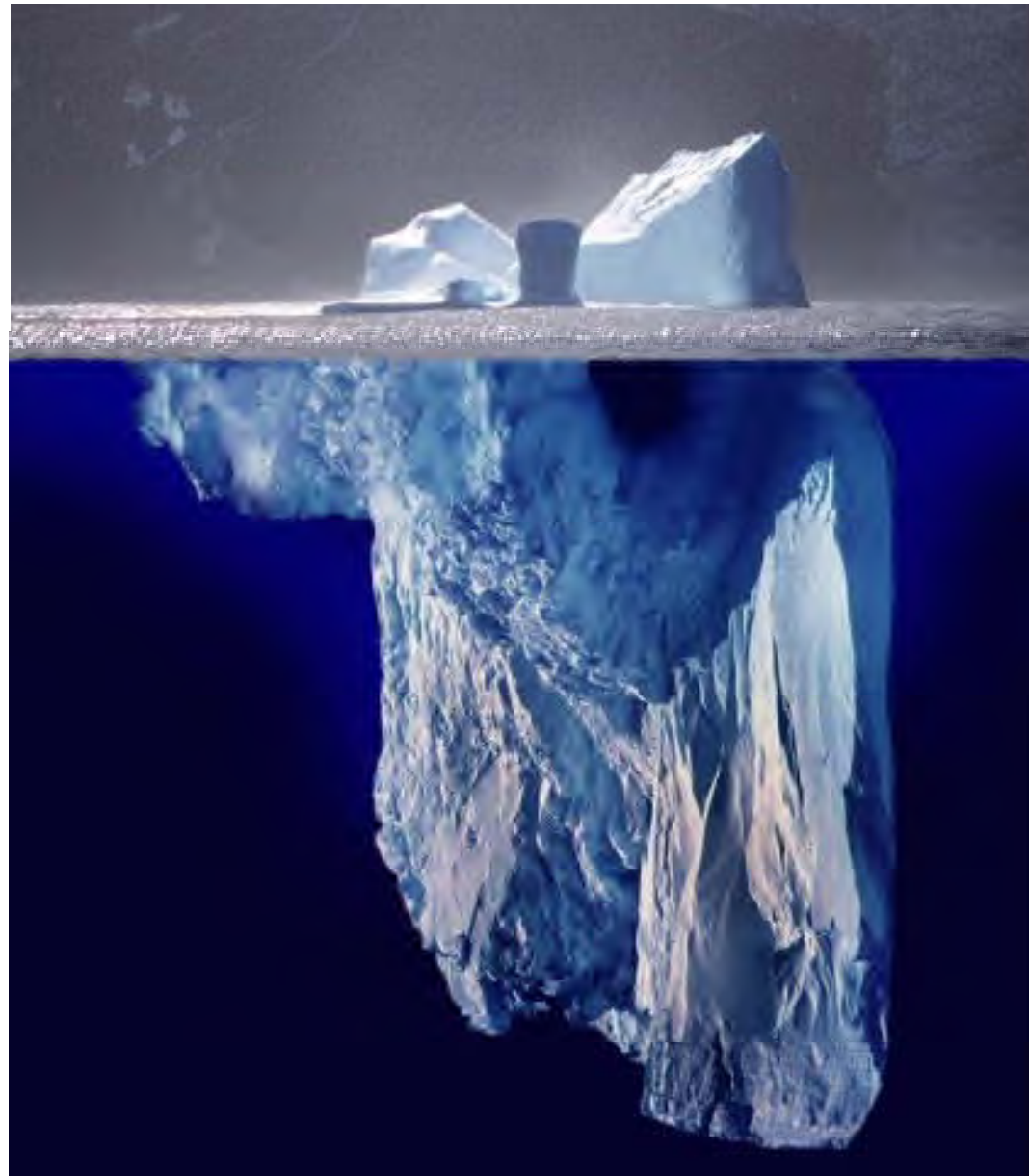
Luc Mouthon

Pôle de Médecine Interne, hôpital Cochin, Paris,
UPRES EA 4058, Université Paris-Descartes, Paris



Physiopathologie des maladies systémiques et/ou autoimmunes

Ce qui est connu



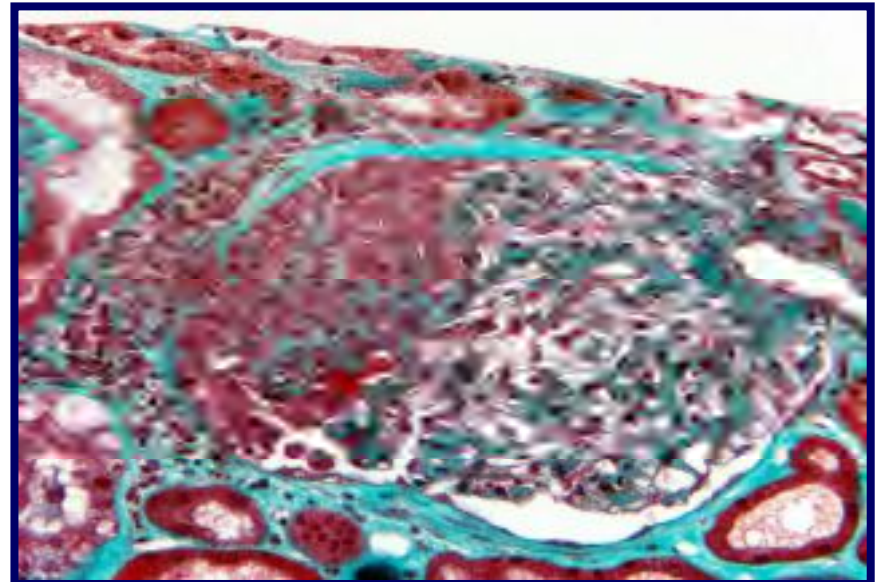
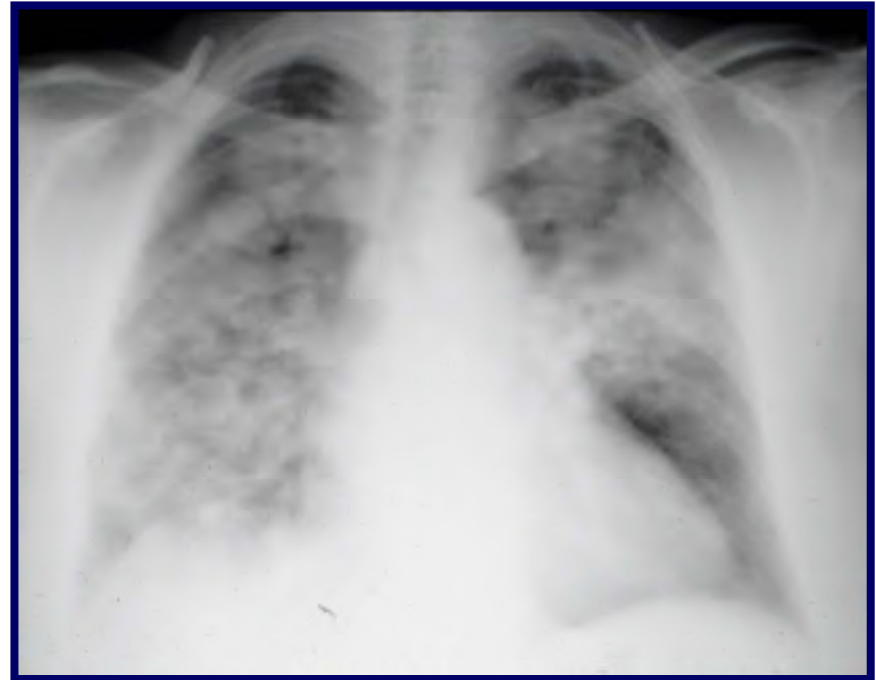
Le reste.....

Traitements utilisés dans les maladies autoimmunes

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies

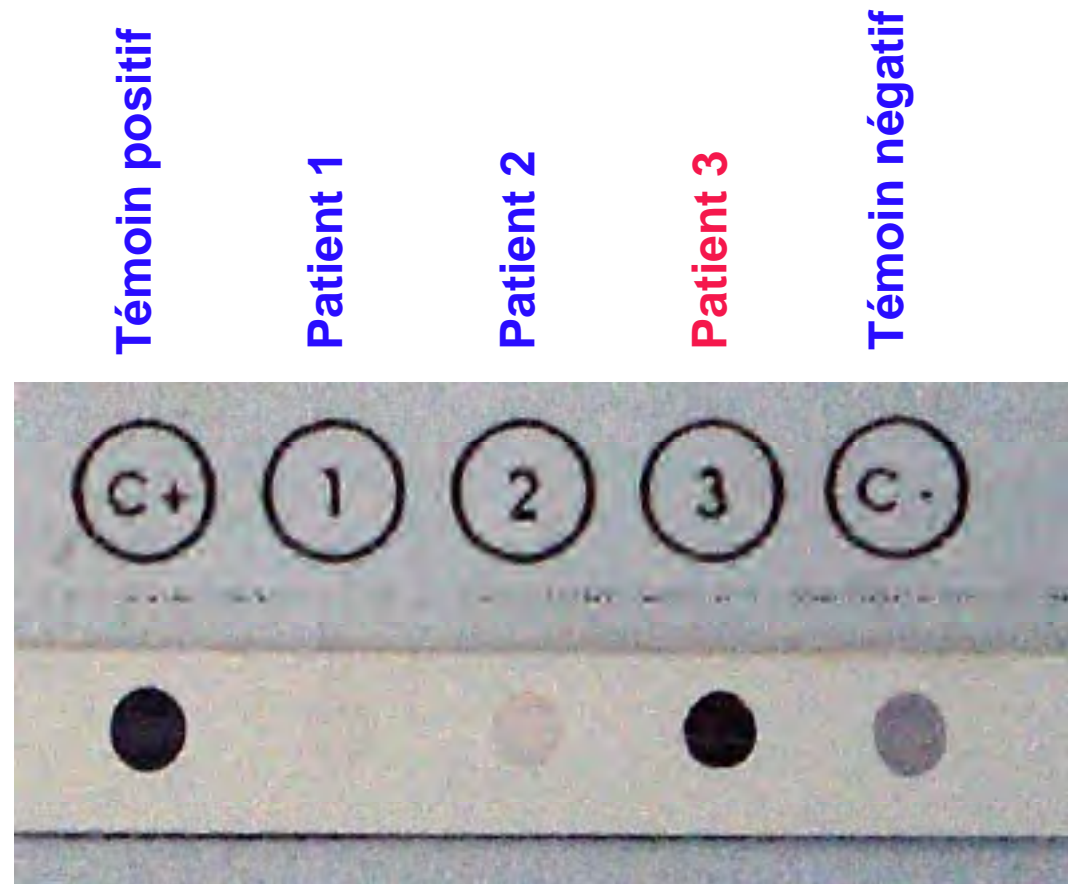
Syndrome pneumo-rénal

- Vascularite
ANCA-positive
- Syndrome de
Goodpasture
- Lupus systémique
- ± Sepsis



Ac anti-membrane basale glomérulaire

- Ac dirigé contre le domaine alpha3 du collagène IV
- Syndrome de Goodpasture
- Sensibilité (94.7 à 100.0%),
- Spécificité: variable (90.9 à 100.0%)
- Performances meilleures avec l'IFI antigène recombinant
- Intérêt du dot blot



Dot blot

Photographie Dr B. Weill

Syndrome pneumo-rénal: prise en charge thérapeutique

- **Traitement symptomatique: oxygénothérapie, ± ventilation assistée ± dialyse**
- **Antibiothérapie en fonction du contexte**
- **Bolus methylprednisolone**
- **Relais corticothérapie 1 mg/kg**
- **Cyclophosphamide différé de quelques jours en fonction de la PBR**
- **Echanges plasmatiques (Goodpasture, vascularites ANCA-positives si créatinine > 500 µmoles/l)**

Echanges plasmatiques: indications dans les maladies « autoimmunes »

- **Myasthénie aiguë**
- **Polyradiculonévrites chroniques**
- **Syndrome de Guillain-Barré**
- **Syndrome de Goodpasture**
- **Cryoglobulinémies**
- **Microangiopathie thrombotique**
- **Vascularites ANCA-positives si créatinine > 500 µmoles/l**

Echanges plasmatiques

Aspects pratiques

- **Volume suffisant**
- **Substitution avec albumine**
- **3/semaine, éventuellement jusqu'à 1/jour**
- **2 voies veineuses périphériques de bon calibre**
- **Attention aux anti-coagulants en association**
- **Hypotension orthostatique / AC/FA**
- **Complications infectieuses**
- **Equipe entraînée**

Glomérulonéphrites lupiques

- **Méthylprednisolone (prednisone)**
- **Cyclophosphamide**

- **Rituximab**
- **Dialyse si nécessaire**

Cyclophosphamide and lupus nephropathy

NIH Trials

- Cyclophosphamide is the «Standard of care»

✓ CYC+ corticosteroids (CS) > CS alone

Felson, NEJM. 1984

Bansal, AJKD.1997

Flanc, AJKD. 2004

✓ 6 monthly pulses + 1 pulse/3 months (maintenance) > 6 monthly pulses > 6 methylprednisolone pulses

✓ 6 monthly pulses + 1 pulse/3 months (maintenance) > 12 methylprednisolone pulses

- Black patients do not respond as well as others
- Adverse events+++

Boumpas, Lancet. 1992

Euro-Lupus Nephritis Trials

- Hypothesis:

- ✓ Different populations, fewer black patients
- ✓ Identical results with high and low doses CYC

- 90 patients included

- ✓ Comparison of low dose CYC versus high dose CYC
- ✓ Both groups received azathioprine as a maintenance treatment
 - ✓ 16% vs 20% (ns) failure
 - ✓ 71% vs 54% (ns) remission
 - ✓ No long term significant difference
 - ✓ Initial response predicts long term renal outcome

Houssiau, Arthritis Rheum. 2002 et 2004

ASPREVA TRIAL (ROCHE)

Multicenter randomized trial (358 patients)

- **Induction phase**
 - Randomization CYC 0.5-1g/m² vs MMF 3g/d
- **Maintenance phase**
 - Patients in remission
- **Primary endpoint :**
 - Response at week 24 and relapse between week 24 and week 48
- **Secondary endpoints:**
 - Complete/partial remission, créatininemia, albuminemia, BILAG, SF-36 at week 24
 - Death, end stage renal insufficiency, relapse between week 24 and week 48
- **Results of induction phase: MMF is not less efficient than CYC**

Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus

Barile-Fabris L, Ann Rheum Dis 2005

- Controlled clinical trial of patients with SLE according to the ACR criteria, with incident (no more than 15 days) onset of severe NP manifestations.
- Induction treatment with 3 g of IV methylprednisolone (MP) followed by either IV monthly cyclophosphamide (Cy) versus IV MP bimonthly every 4 months for 1 year and then IV Cy or IV MP every 3 months for another year.
- Primary end point = response to treatment: at least 20% improvement from basal conditions on clinical, laboratory, or specific neurological testing variables.
- Overall, a response rate of 75% was observed. Of the 32 patients studied, 18/19 receiving Cy and 7/13 receiving MP responded to treatment (p,0.03).
- Cy seems to be more effective than MP in the treatment of acute, severe NPSLE.

Rituximab in SLE

Club Rhumatisme et inflammation Recommendations, Joint bone and Spine 2008

- About 200 cases treated with rituximab have been reported.
- Rituximab is a treatment alternative in patients with SLE, an inadequate response to a combination of corticosteroids (CS) and immunosuppressants (IS) or contraindication to CYC therapy, and proliferating renal disease (WHO classes III, IV, and V) or severe refractory autoimmune cytopenia
- Rituximab is a treatment alternative in patients with SLE responsible for severe CNS involvement that fails to respond to conventional treatment combining CS and CYC.
- Rituximab may be a treatment alternative in patients with refractory joint disease and/or severe refractory skin lesions that fail to respond to CS and IS.
- Rituximab may be a treatment alternative in patients with SLE and a dependency on high-dose CS, regardless of the clinical or visceral manifestations.

Purpura thrombopénique autoimmun

Traitement en urgence

- Thrombopénie inférieure à 20 000 plaquettes et syndrome hémorragique
- Bolus de méthylprednisolone
- Immunoglobulines intraveineuses
- Transfusion plaquettaire si hémorragie intra-cérébrale massive

Note for Guidance on the clinical investigation of IVIg

Substitutive therapy	Immunomodulation
<p data-bbox="369 288 1099 432">- Primary humoral immune deficiencies with hypogammaglobulinemia or agammaglobulinemia :</p> <ul data-bbox="497 472 1111 903" style="list-style-type: none"><li data-bbox="497 472 1111 616">• X-linked agammaglobulinemia / constitutive hypogammaglobulinemia<li data-bbox="497 635 1014 727">• Common variable immune deficiency<li data-bbox="497 746 994 839">• Severe combined immune deficiency<li data-bbox="497 858 1008 903">• Wiskott Aldrich syndrome <p data-bbox="369 932 1122 1075">- Multiple myeloma and CLL with severe hypogammaglobulinemia and recurrent infections</p>	<p data-bbox="1193 288 1933 432">- Immune thrombocytopenic purpura in children and adults with high risk of bleeding or before surgery</p> <p data-bbox="1193 533 1675 577">-Guillain-Barré syndrome</p> <p data-bbox="1193 655 1532 700">-Kawasaki disease</p>

Bone marrow allograft

Recommandations Afssaps (06/05/08) de priorisation des indications des IgIV en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français (I)

	Indications AMM
Indications prioritaires (A)	<ul style="list-style-type: none"> - DIP avec défaut de production d'Ac, y compris allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez DIP - Maladie de Kawasaki - PTI de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral (nouveau)
Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives (B)	<ul style="list-style-type: none"> - DIS avec défaut de production d'Ac, en particulier la LLC ou le myélome associés à des infections à répétition - Infection de l'enfant par le VIH associé à des infections bactériennes - Neuropathies motrices multifocales - PTI de l'enfant et de l'adulte - Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte
Indications non prioritaires (pouvant attendre la fin de la pénurie)©	<ul style="list-style-type: none"> - Rétinochoroïdopathie de Birdshot

Anémie hémolytique autoimmune: Traitement en urgence

- Prednisone
- Bolus de méthylprednisolone
- Si échec: Rituximab

- IgIV... de moins en moins utilisées

Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases

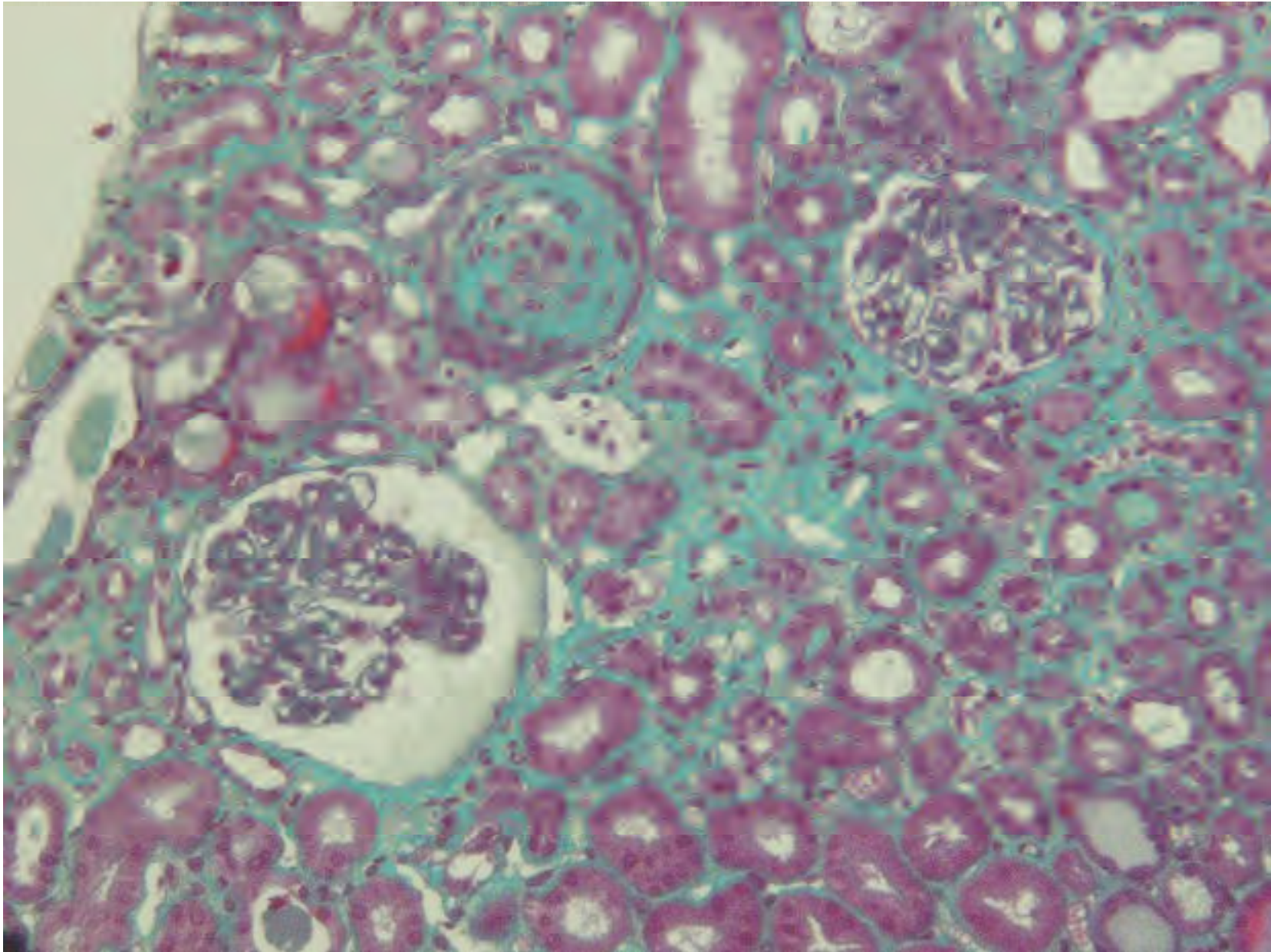
- Retrospective study
- 27 adults (mean age 49.7 +/- 21 years)
 - primary (n = 17)
 - secondary (n = 10) wAIHA.
- before rituximab: 2.1 +/- 1.4 treatment lines, 6 splenectomy.
- 5 patients resistant to CS, 16 CS-dependent, 6 relapsed after an initial remission.
- 25/27 (93%) patients achieved an initial response (8 complete & 17 partial).
- 20.9 months after rituximab, 5 of the responders relapsed, 3 of whom were successfully retreated with rituximab.
- 2 mild infusion-related-reactions occurred, 1 patient severe neutropenia and one of pneumocystis jiroveci pneumonia.
- Rituximab seems highly effective and relatively safe in adults with steroid-resistant or steroid-dependent wAIHA. Am. J. Hematol. 2009. (c) 2008 Wiley-Liss, Inc.

Scleroderma renal crisis

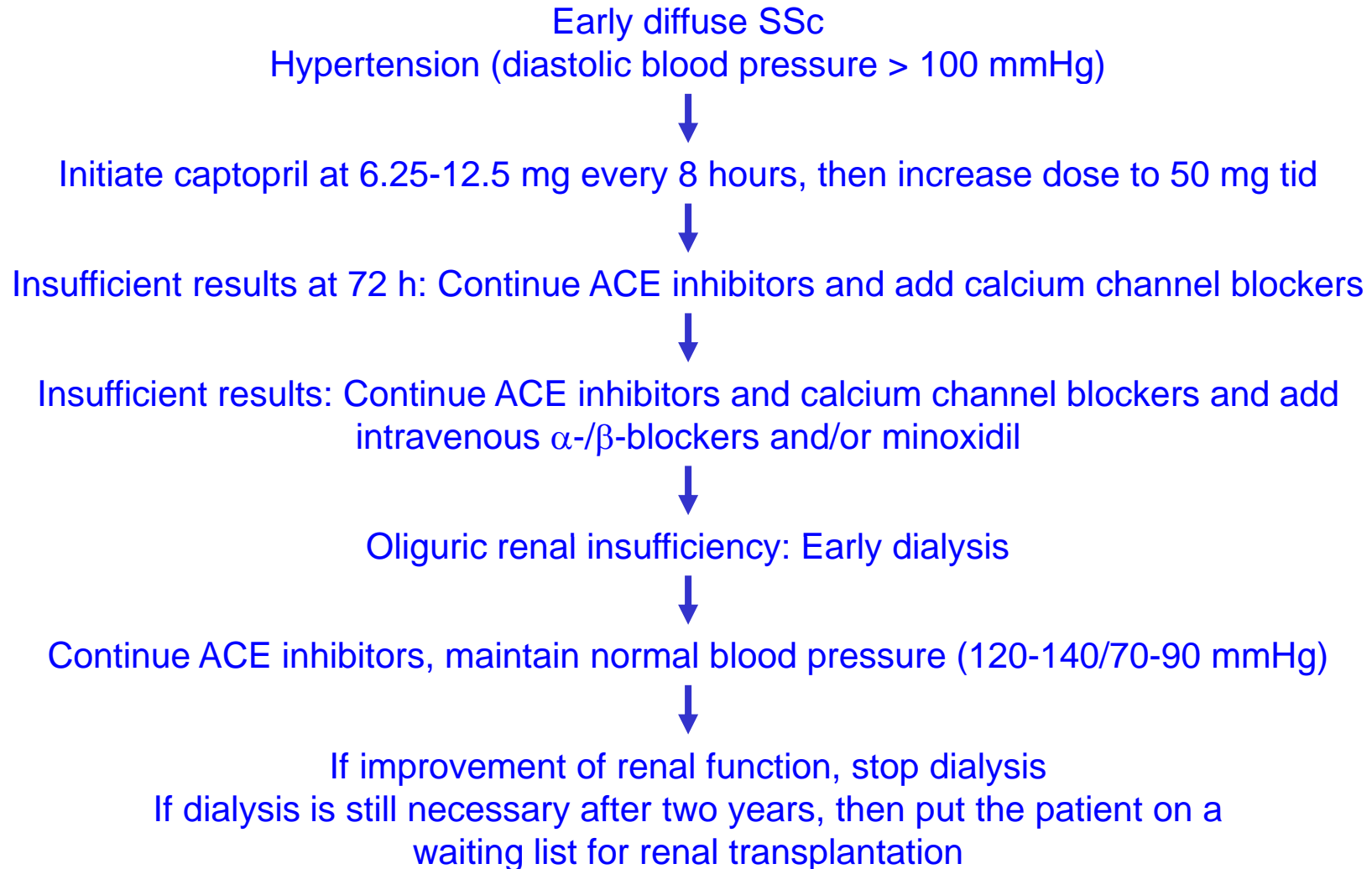
Definition

- Rapidly progressive oliguric renal insufficiency with no other explanation
- and/or rapidly progressive hypertension occurring during the course of SSc

Ischemic glomerulus with retraction of the tuft and segmental reduplication of glomerular basement membrane.



Treatment of SRC



SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET CORTICOIDES

- **Indications classiques :**
 - Sclérodermie oedémateuse
 - polyarthrite
 - myopathie inflammatoire
 - péricardite
 - alvéolite

- **Rôle inducteur de crises rénales ?**

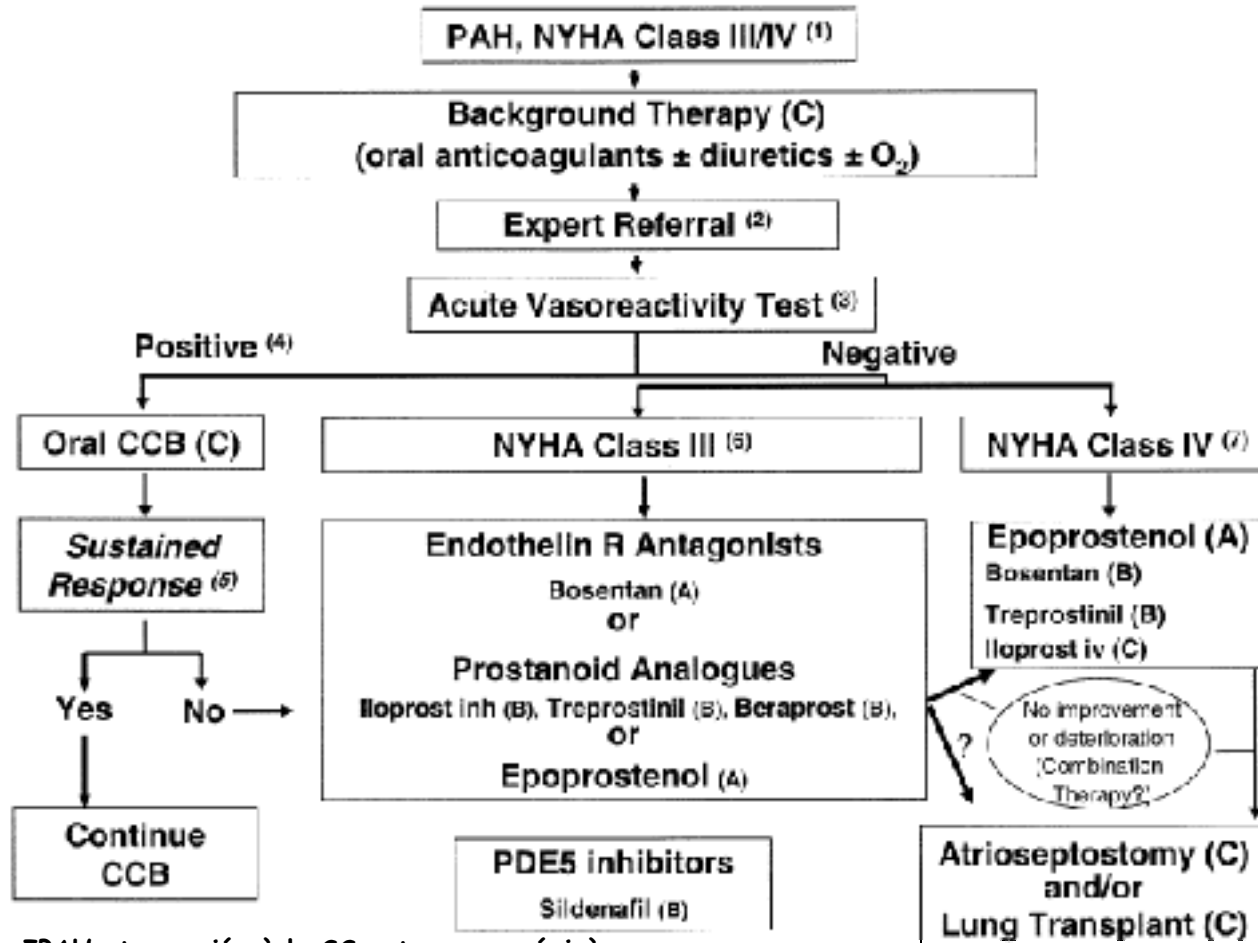
Steen et al, 1998;
DeMarco et al, 2002;
Teixeira et al, 2007
Ranque et al 2008 (revision)

3rd World Symposium (Venice 2003)

86S

Galiè et al.
Treatment Algorithm in Pulmonary Hypertension

JACC Vol. 43, No. 12 Suppl S
June 16, 2004:81S-88S



IPAH et associée à la SSc et aux anoréxigènes

→ Pas de recommandation particulière concernant la sclérodémie systémique

Valeur diagnostique des ANCA

Spécificité (1-FP)

	ELISA		
IF	PR3	MPO	IF + ELISA
76 %	88 %	91 %	98 %

Hagen EC et al. Kidney Int 1998

Treatment of ANCA-associated vasculitis (I)

➤ Induction

- ✓ Corticosteroids
- ✓ Cyclophosphamide (IV, oral)
- ✓ Plasma exchanges

➤ Maintenance

- ✓ Azathioprine
- ✓ Methotrexate
- ✓ Mycophenolate mofetil

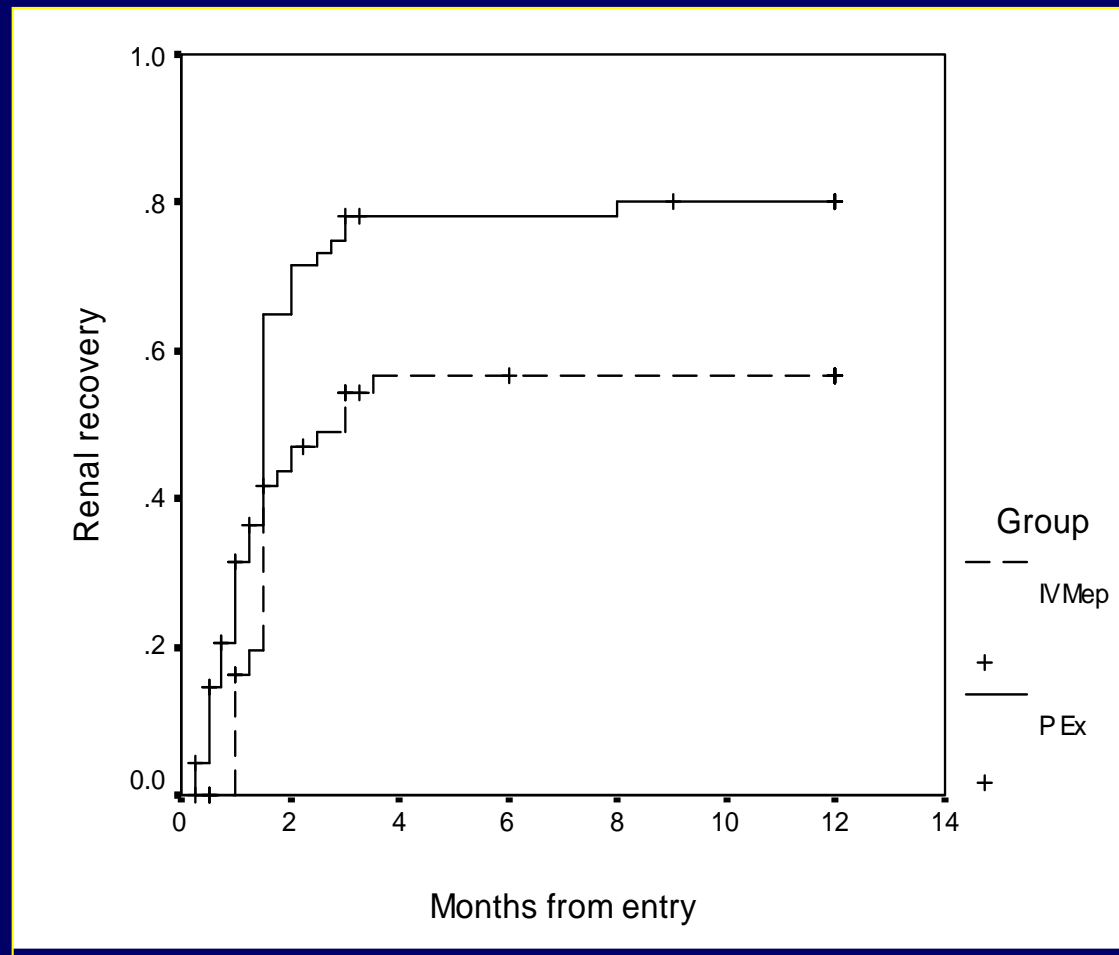
TRAITEMENT DES VASCULARITES ANCA+

Echanges plasmatiques MEPEX

- ❑ Comparaison des bolus de MPS aux EP dans les vascularites ANCA+ avec créatininémie $> 500 \mu\text{mol/L}$
- ❑ 150 patients
- ❑ Mortalité: 16% dans chaque groupe

TREATMENT OF ANCA+ VASCULITIS

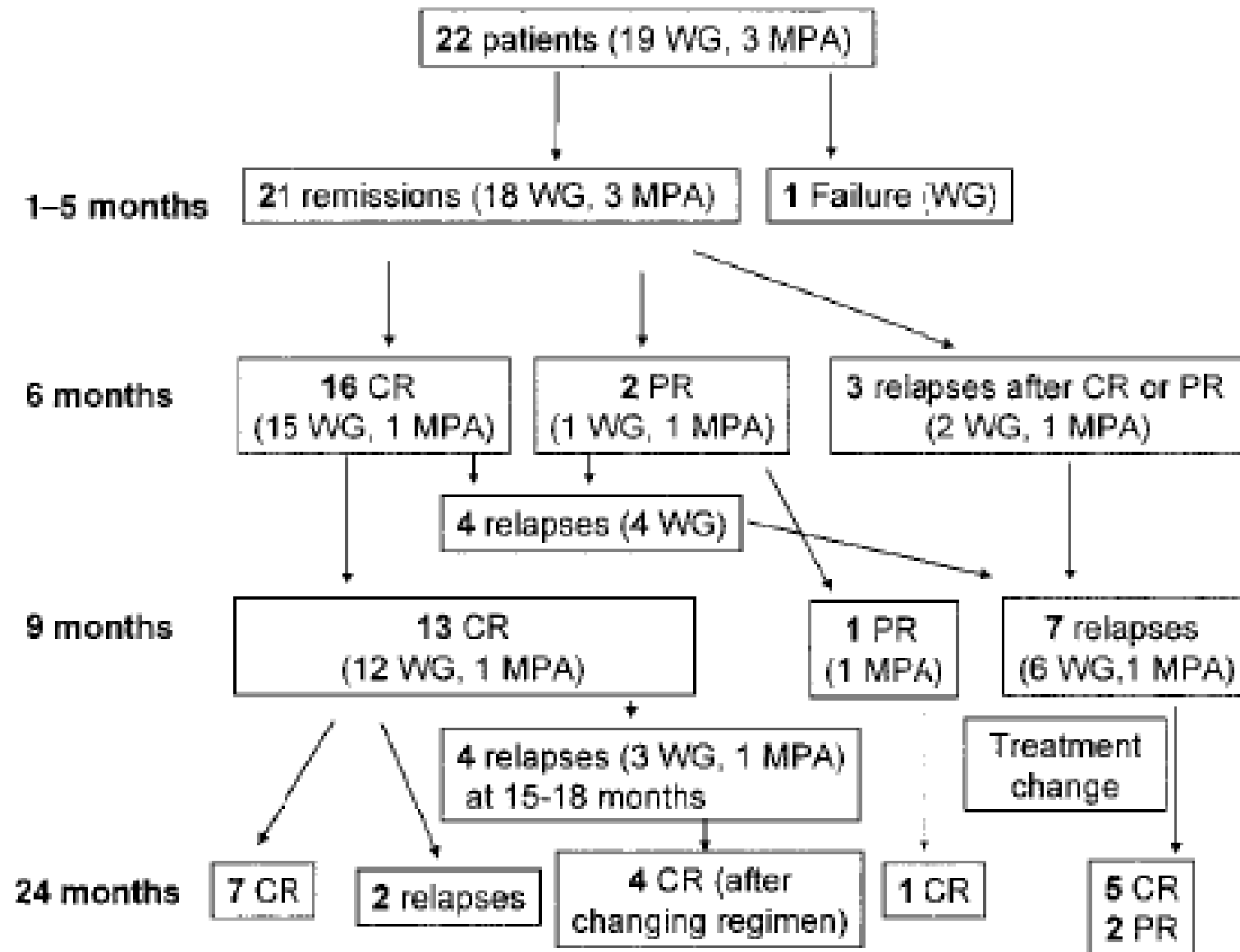
Renal recovery



Treatment of ANCA-associated vasculitis (II): relapses

- Cyclophosphamide
- IVIg
- Methotrexate
- MMF
- anti-CD20
- anti-TNF α
- Plasma exchanges

IVIg for relapses of ANCA positive vasculitis



Efficacité du rituximab dans les vascularites ANCA-positives

- 85 à 90% des patients (environ 80 cas) ayant une vascularite ANCA-positive traités par rituximab étaient en rémission complète à 6 mois.
- L'efficacité dans les manifestations granulomateuses de la maladie de Wegener est controversée (délai de 3 à 6 mois).
- Réponse au rituximab associée à une déplétion en LB; le plus souvent, rechute précédée d'une réapparition des LB circulants.
- Le patient peut rester en RC après la réapparition de LB circulants.
- La réapparition des ANCA pourrait prédire la rechute.
- Deux essais prospectifs randomisés sont en cours dans la granulomatose de Wegener.

Vascularites ANCA-positives: indications du rituximab

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

RATTRAP

INFLIXIMAB

(3 mg/kg)

- S0, S2, S6

EVALUATION

- RC : → J129
- E/RP : 5 mg/kg

REEVALUATION

- → 12 mois ou Stop

RITUXIMAB

(375 mg/m²)

- S1 à S4

EVALUATION J60

- RC ou RP → M4, M8 et M12
- Echec → Stop

RATTRAP

- 21 patients, granulomatose de Wegener
- Echech corticoïdes + deux lignes immunosuppresseurs
- Age moyen 52 ans, 11 hommes, 11 infliximab, 10 rituximab
- Pas de différence significative à 12 mois pour: pANCA, rémission complète ou partielle (3 et 2 gpe infliximab; 3 et 4 gpe rituximab), échec traitement (6 infliximab, 3 rituximab).
- 2 décès, un sous infliximab, aspergillose invasive, un sous rituximab, mort subite.

Rattrap



.... Ne règle pas tous les problèmes !!!



Efficacité du Rituximab dans les vascularites de cryoglobulinémies

- Environ 80 cas publiés (75% de cryoglobulinémies VHC et 25% de cryoglobulinémies mixtes essentielles),
- 80 à 90% des patients : rituximab efficace sur les signes cliniques de vascularite.
- Rechute de vascularite dans 40% des cas.
- Efficacité du rituximab dans les vascularites associées aux cryoglobulinémies mixtes: surtout dans les formes sévères, souvent réfractaires aux EP et aux traitements anti-viraux.
- On observe une rémission complète dans 50 à 75% des cas, et une rémission partielle dans 25 à 50% des cas.

Vascularites de cryoglobulinémies: indications du rituximab

- Dans les formes associées à une infection par le VHC, si échec du traitement anti-viral, ou en association au traitement anti-viral s'il existe une glomérulopathie ou des symptômes invalidants comme ulcères de jambe, neuropathie périphérique
- dans les cryoglobulinémies mixtes essentielles, lorsqu'un traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur ne permet pas de contrôler l'évolution des lésions de vascularite, à fortiori s'il existe un lymphome B associé

Current state of tumour necrosis factor α blockade in Wegener's granulomatosis

C Mukhtyar, R Luqmani

Table 2 Remissions, flares, withdrawals, and adverse events in two trials of etanercept in Wegener's granulomatosis*

	Stone et al ²²	Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial ²⁴		
	Etanercept (n = 20)	Placebo (n = 91)	Etanercept (n = 89)	p value†
Total remissions achieved	16 (80)	84 (92)	80 (90)	0.35
Sustained remission (for 6 months)	NA	64 (75)	62 (70)	0.39
No. of severe flares (organ or life threatening events)	3	20	27	0.87
Withdrawals	1 (5)	34 (38)	35 (39)	ND
Severe adverse events	0 (0)	(57)	(56)	0.9

*Values outside parentheses represent the number of patients or the number of events in the case of flares and values in parentheses represent percentages.

†p values calculated compare the two arms of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial.

NA, not applicable; ND, no data available.

Les anti-TNF α : un traitement efficace de la maladie de Behçet réfractaire

- Plus d'une centaine de patients dans des études ouvertes
 - sujets réfractaires aux immunosuppresseurs
 - atteinte oculaire, cérébrale, vasculaire, intestinale, muco-cutanée
 - surtout infliximab (3 à 10 mg/kg)
- Efficacité rapide et spectaculaire

Haugeberg et al. Ann Rheum Dis 2004;63:744-5.

Joseph et al. Ophthalmology 2003;110:1449-53.

Licata et al. Ann Rheum Dis 2003;62:280-1.

Munoz-Fernandez et al. Lancet

Saulsbury et al. Arthritis Rheum 2003;49:599-600.

Sfikakis et al. Lancet 2001;358:295-6.

Travis et al. Gut 2001;49:725-8.

Triolo et al. Ann Rheum Dis 2002;61:560-1.

Anti-TNF α : sarcoïdoses réfractaires

- Etudes ouvertes et observations de 21 sarcoïdoses réfractaires avec l'infliximab (5 mg/kg)
 - Efficacité rapide et durable

Baughman et al. BioDrugs 2003;17:425-31.

Baughman et al. Lancet 2003; 361 : 1111-8.

Katz et al. Arch Neurol 2003;60:426-30.

Mallbris et al. J Am Acad Dermatol 2003;48:290-3.

O'Connor et al. Ann Intern Med 2002;137:296-7.

Pettersen et al. Neurology 2002; 59 : 1660-1.

Roberts et al. Chest 2003;124:2028-31.

Ulbricht et al. Arthritis Rheum 2003;48:3542-3.

Yee et al. Ann Intern Med 2001;135:27-31.

Quand c'est l'échec complet...

**quand le patient n'est pas
septique...**

**...on discute des nouveaux
traitements...**

Traitement des vascularites ANCA+: perspectives

➤ **Syndrome de Churg et Strauss**

- ✓ **Glivec**

- ✓ **Anti-IL5**

- ✓ **Ac anti-IgE (omalizumab)**

- ✓ **Humbert L, Allergy. 2005 60:309-16.**

Conclusion

- ❑ Le traitement d'urgence des maladies systémiques n'est pas toujours bien codifié
- ❑ L'urgence est le plus souvent relative
- ❑ Couvrir l'infection au moindre doute
- ❑ Corticothérapie en bolus sauf dans la sclérodermie systémique
- ❑ Cyclophosphamides IV
- ❑ Les échanges plasmatiques ont encore une place dans des situations bien définies
- ❑ Biothérapies : non encore validé