

The effects of plasma exchange in patients with ANCA-Associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis

Michael Walsh, David Collister, Linan Zeng, Peter A Merkel, Charles D Pusey, Gordon Guyatt, Chen Au Peh, Wladimir Szpirt, Toshiko Ito-Hara, David R W Jayne, on behalf of the Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group

BMJ 2022;376:e064604 | doi: 10.1136/bmj-2021-064604

Mots-clés : vascularite à ANCA, glomérulonéphrite rapidement progressive pauci-immune, échanges plasmatiques, méta-analyse

Introduction

Les vascularites à ANCA (VA) sont des maladies systémiques dont le pronostic est souvent sévère pouvant aboutir au décès, à l'insuffisance rénale terminale (IRCT) et/ou un risque accru d'infections potentiellement sévères. Le traitement actuel repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs qui ont amélioré le pronostic rénal et celui des patients. Utiliser les échanges plasmatiques (EP) pour réduire le titre des ANCA est théoriquement intéressant mais comporte des risques. Vu les essais récents, il paraissait nécessaire de faire une revue de la littérature et une méta-analyse des données publiées pour confirmer le rôle ou non des échanges plasmatiques dans la prise en charge de ces VA.

Méthodes

La recherche a été réalisée sur 3 bases de données (Embase, Medline, Cochrane Controlled Clinical Trial Register) pour des études publiées entre 1950 et 2009 dans une première publication puis de 2009 à 2020 en complément pour cette étude.

Deux reviewers ont évalué tous les articles par leurs abstracts. Les critères d'inclusion étaient la conception de l'étude (essai randomisé contrôlé), la population étudiée (vascularite à ANCA, GNRP pauci-immune), le traitement étudié (utilisation des EP en traitement d'induction avec une corticothérapie et des immunosuppresseurs), le résultat (mortalité, IRCT, infections sévères, rechute, événement indésirable sévère, qualité de vie), la durée (au moins 12 mois de suivi).

Deux reviewers ont évalué le risque de biais, ont extrait les données et constitués les sous-groupes (selon la créatinine plasmatique, la présence d'une hémorragie intra-alvéolaire (HIA))

Les résultats sont interprétés par la méthodologie GRADE.

Résultats

Quatre-vingt-sept études ont été lues et 9 sélectionnées pour la méta-analyse, incluant 1060 patients avec un suivi médian de 3 ans.

Sur les 9 études, 5 présentaient un risque faible de biais lié à la randomisation, 4 vis-à-vis des biais d'attribution. Aucun essai n'était en aveugle. Huit essais avaient un risque faible de biais lié à des résultats incomplets et tous étaient considérés à faible risque pour la déclaration sélective.

Les EP n'ont pas d'effet sur la mortalité toutes causes à 12 mois (6 essais, 967 patients) ou à plus long terme (8 essais, 1028 patients). Il n'y avait pas d'effet dans les sous-groupes selon le niveau de fonction rénale à la prise en charge, la présence d'une HIA. Une analyse séquentielle suggère que des inclusions supplémentaires n'aurait pas permis de démontrer un bénéfice sur la mortalité.

Concernant l'IRCT, les EP réduisent probablement le risque à 12 mois (7 études, 999 patients), les résultats à plus long terme ne sont pas probants (7 essais, 996 patients). Les analyses en sous-groupes n'ont pas montré d'effet de la fonction rénale à l'inclusion. En analyse séquentielle, il semble possible que des inclusions supplémentaires auraient permis de démontrer un bénéfice des EP à 12 mois. La réduction estimée du risque absolu d'IRCT varie selon les sous-groupes, de 0,08% pour les patients avec une créatinine <200 µmol/l à 16% pour ceux ayant une créatinine >500 µmol/L ou nécessitant la dialyse.

Quatre essais (908 patients) ont évalué le risque d'infections sévères à 12 mois, six (957 patients) à long terme. Les EP augmentent le risque d'infection à 12 mois et possiblement à long terme. En analyse séquentielle, il semble que le risque d'infections sévères à 12 mois est d'au moins 20%. Le risque absolu estimé varie de 2,7% (0,3 à 5,6%) pour les patients à faible risque à 13,5% (1,5 à 28%) pour les patients à haut risque.

Peu d'études ont étudié l'effet sur la rémission (une étude), les rechutes (3 études), la qualité de vie (une étude), ces études étant négatives sur les paramètres étudiés.

En dehors des infections, les EP ne semblent pas avoir d'effets indésirables à court (une étude) ou long terme (3 études).

Points forts

Cette méta-analyse réunit des données sur un groupe important de patient ayant une maladie rare.

Alors que le plus gros essai est négatif (PEXIVAS), les auteurs montrent un résultat statistiquement significatif pour les EP sur la fonction rénale à 12 mois grâce à des outils statistiques complexes permettant d'améliorer la puissance des essais étudiés.

Il produit des données supplémentaires sur le risque d'infection, qui augmente chez les patients traités par EP et pourrait expliquer l'absence de bénéfice sur la mortalité chez ces patients, en particulier à haut risque.

Points faibles

Il s'agit d'un article difficile d'accès pour un clinicien qui n'a pas de notions solides sur les méta-analyses et les outils statistiques utilisés.

Une réponse a été faite dans le CKJ par l'équipe de la Mayo Clinic (Moura et al, *Clinical Kidney Journal*, sfac221, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac221>), reprochant notamment le choix des études dans le calcul du risque absolu d'IRCT et montrant qu'en faisant d'autres choix, le bénéfice des EP, déjà faible, ne serait plus probant. En utilisant que les études prises pour les analyses en sous-groupes sur la fonction rénale (sans ajouter 2 études pour le groupe contrôle), alors la réduction du risque est de 6,5% pour l'IRCT à 12 mois pour les patients à haut risque, avec la nécessité de traiter 15 patients pour éviter l'évolution vers l'IRCT pour un patient. La pertinence clinique de la mise en œuvre de cette technique nécessite donc une réflexion pour chaque patient.

Ils rappellent également qu'utiliser des études publiées entre 1980 et 2020 rend les groupes hétérogènes car les standards de soins ont évolué, et que de nouvelles données devront être produites avec l'arrivée des bloqueurs du complément entre autres.

Les auteurs regrettent également l'absence de prise en compte des données histologiques des biopsies rénales disponibles dans les essais inclus puisqu'il existe par ailleurs plusieurs publications montrant l'impact des données sur le pronostic rénal et vital.

Dr Victor Gueutin pour la Commission de Néphrologie clinique de la SFNDT