

VASCULARITES à ANCA

Professeur Pierre DELANAYE
Service de Néphrologie
Université de Liège
CHU Sart Tilman
BELGIQUE

3^{ème} Congrès de la Société Sénégalaise de Néphrologie
Dakar, 22-24 février 2018

PLAN

- **Présentation clinique**
- **Épidémiologie**
- **Physiopathologie**
- **Clinique**
- **Biologie**
- **Traitement d'induction**
- **Traitement chronique ou d'entretien**
- **Suivi clinique et biologique**

Présentation clinique

- Femme, 71 ans, laborantine
- Découverte d'une IR dans un contexte de nycturie, asthénie, dyspnée stade IIa
- Antécédents : ostéoporose, goitre exophtalmique
- FRCV : tabac 10 cigarettes/jour de 1949 à 2000
HTA, dyslipémie modérée
- Traitement : alendronate, calcium, metoprolol, lévothyroxine
- Examen clinique : crépitants fins bilatéraux

Complément d'anamnèse : créatinine normale il y a 3 mois

Présentation clinique

- En urgence...
 - urée • 0,8 g/l
 - créatinine • 18,4 mg/l
 - CRP • 22 mg/l
 - ions • Normaux
 - urines • Protéinurie (2,8g/l),
Fe Na > 1%
Hématurie microscopique
- En « routine »...
 - sérologie hépatites, IgA-M-G,
cryoglobuline, complément,
complexes circulants, Ac anti-MB,
facteur, rhumatoïde, Ac anti-nucléaires

ANCA p positif, MPO positif
- Suivi biologique quotidien

Présentation clinique

Examens complémentaires en urgence :

Rx Thorax	infiltrat réticulaire diffus
Examen ophtalmo	normal
Rx sinus	normale
Echo abdo	taille reins : 84 et 86 mm

PROGRAMMER LA BIOPSIE

Présentation clinique

Examens complémentaires :

Scanner thoracique fibrose pulmonaire

EFR ↓ diffusion CO

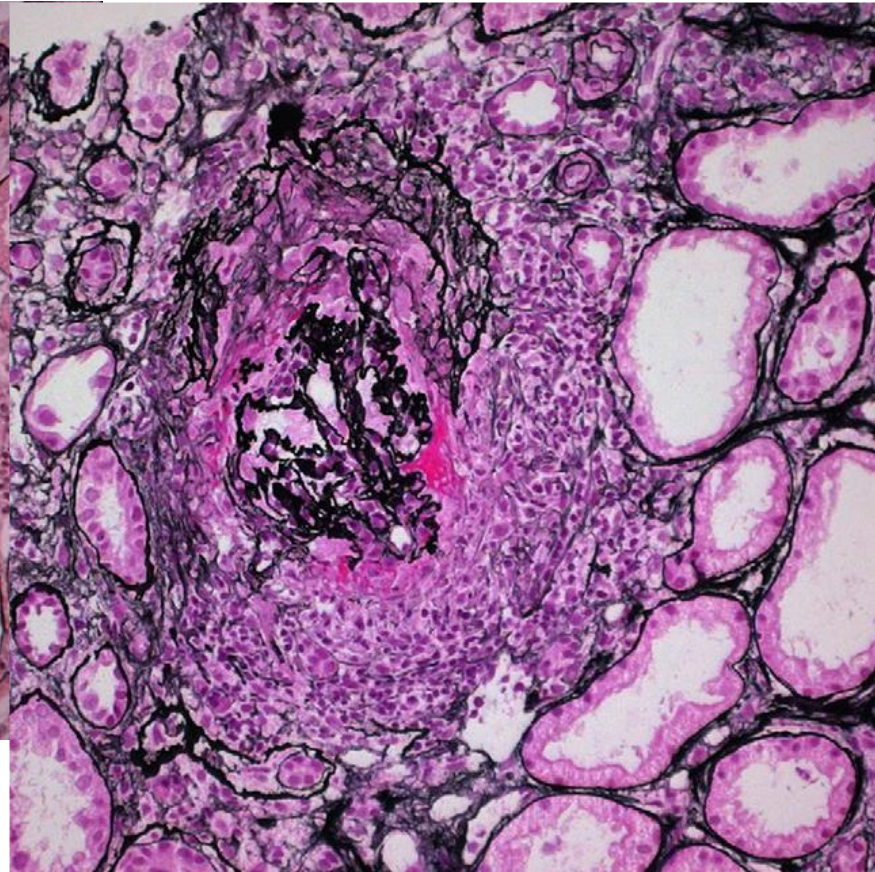
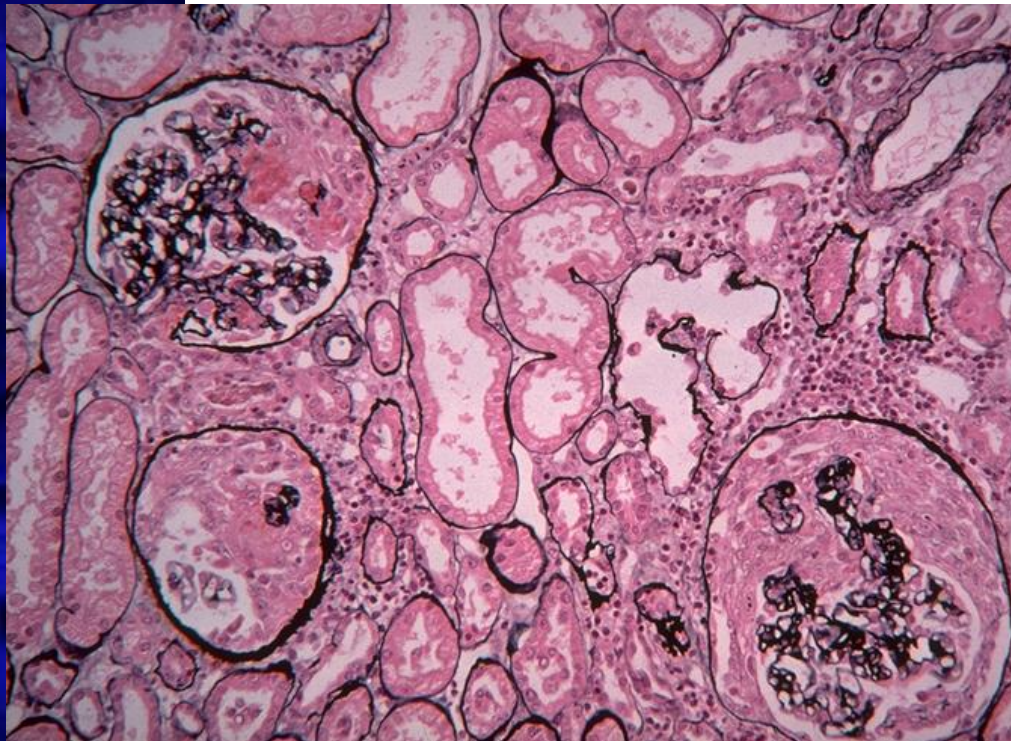
LBA normal

Papanicolaou normal

Echo coeur normale

Présentation clinique

biopsie



Glomérulonéphrite nécrosante, focale et segmentaire, pauci-immune

- Nécrose des petits vaisseaux (artérioles, capillaires, veinules)
- Croissants
- Pauci-immune

Classification des vascularites “small vessels”

Table 1. CHCC 2012 categories of ANCA-associated vasculitis (modified from reference (1))

CHCC 2012 Name	CHCC 2012 Definition
ANCA-associated vasculitis	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (<i>i.e.</i> , capillaries, venules, arterioles, and small arteries), associated with myeloperoxidase (MPO) ANCA or proteinase 3 (PR3) ANCA. Not all patients have ANCA. Add a prefix indicating ANCA reactivity, <i>e.g.</i> , MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-negative.
Microscopic polyangiitis (PM)	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (<i>i.e.</i> , capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium arteries may be present. Necrotizing GN is very common. Pulmonary capillaritis often occurs. Granulomatous inflammation is absent.
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener) (GP)	Necrotizing granulomatous inflammation usually involving the upper and lower respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting predominantly small-to-medium vessels (<i>e.g.</i> , capillaries, venules, arterioles, arteries, and veins). Necrotizing GN is common.
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (GEP)	Eosinophil-rich and necrotizing granulomatous inflammation often involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis predominantly affecting small-to-medium vessels, and associated with asthma and eosinophilia. ANCA is more frequent when GN is present.

CHCC 2012, 2012 International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides.

Épidémiologie des vascularites ANCA

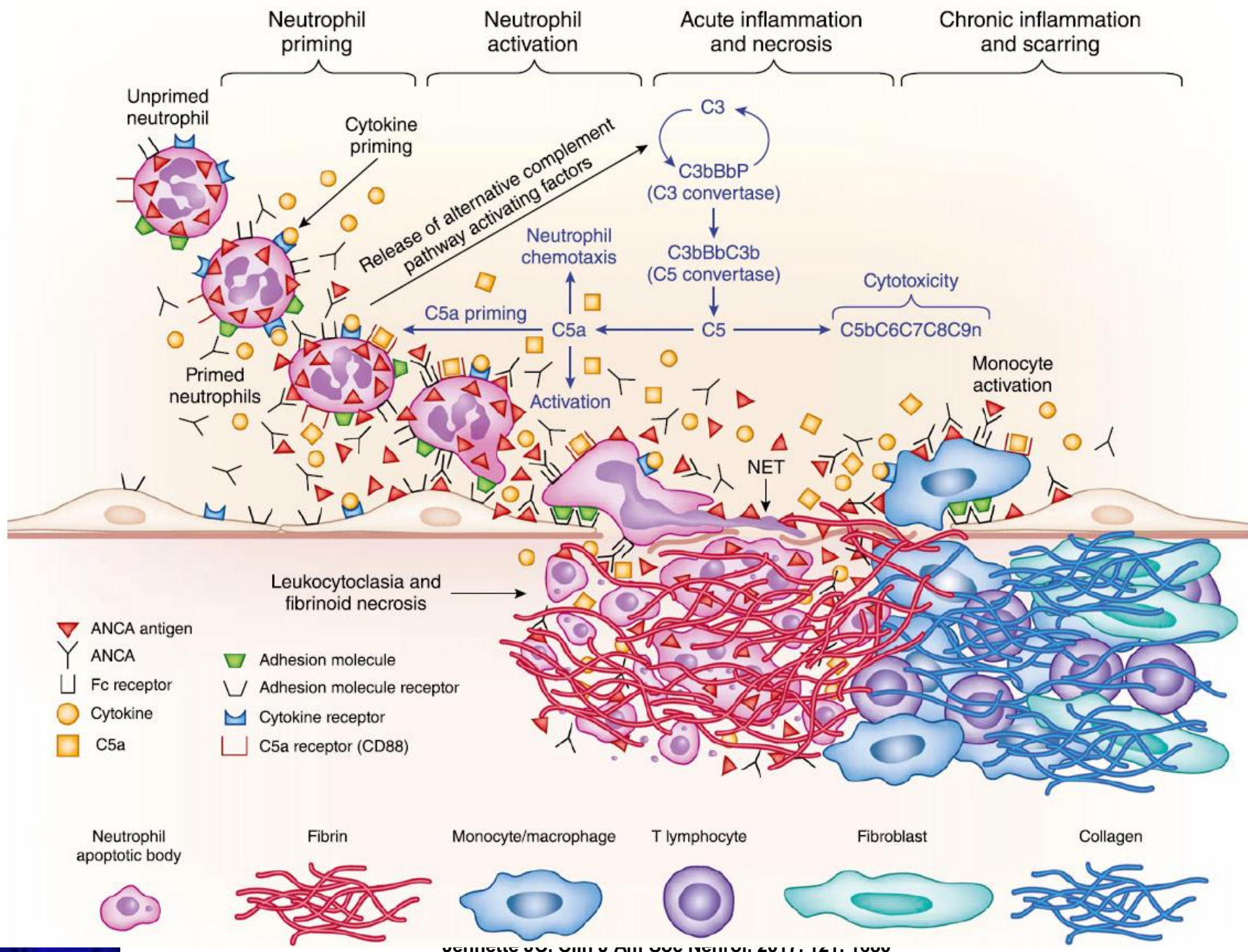
- Incidence : 1,3 à 2,5 cas/100 000 habitants/an
 - ↑ sur les 30 dernières années
 - ↑ dans les pays nordiques (?)
 - ↑ en hiver (?)
- Incidence dans les deux sexes
- Apparaît de l'enfance à l'âge avancé (pic entre 65 et 75 ans)

Booth AD, NDT, 2004, 19, 1964-1968

Jennette JC, Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 121, 1680

Cornec D, Nat Rev Nephrol, 2017

Hillborst J Am Soc Nephrol, 2015



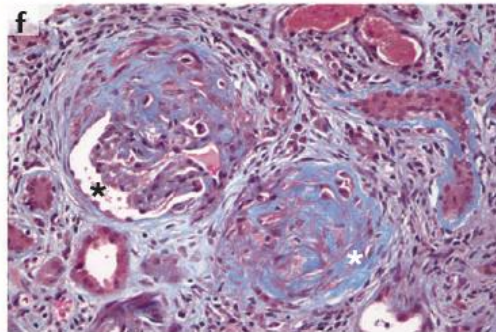
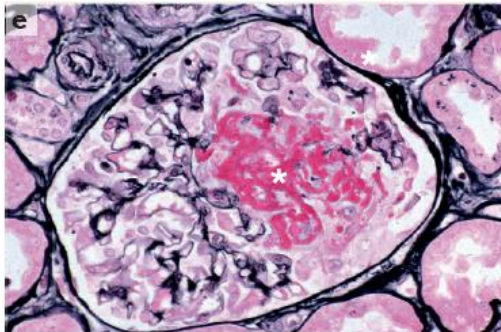
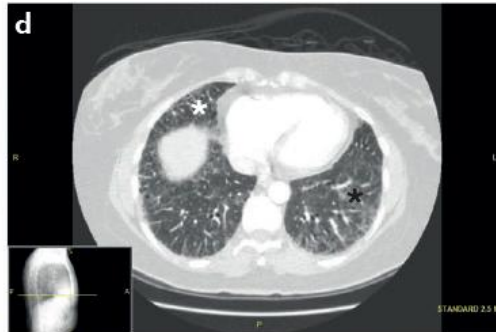
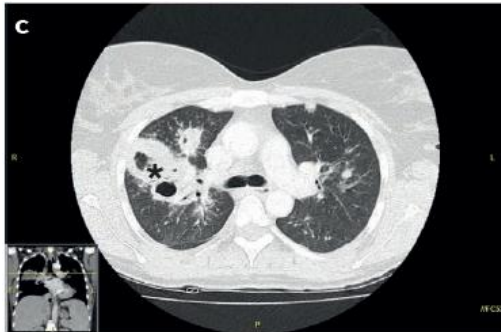
Clinique

TABLE 4. APPROXIMATE FREQUENCY OF ORGAN-SYSTEM MANIFESTATIONS IN SEVERAL FORMS OF SMALL-VESSEL VASCULITIS.*

ORGAN SYSTEM	HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA	CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS	MICROSCOPIC POLYANGIITIS	WEGENER'S GRANULOMATOSIS	CHURG-STRAUSS SYNDROME
			percent		
Cutaneous	90	90	40	40	60
Renal	50	55	90	80	45
Pulmonary	<5	<5	50	90	70
Ear, nose, and throat	<5	<5	35	90	50
Musculoskeletal	75	70	60	60	50
Neurologic	10	40	30	50	70
Gastrointestinal	60	30	50	50	50

*Approximate frequencies are estimated from data in previous reports.⁴⁹⁻⁶⁶

GP versus PM



GP:

Atteintes ORL

Nodules, cavernes pulmonaires

PBR: nécrose, inflammation

PM:

Verre dépoli, fibrose, bronchiectasies

PBR: lésions plus chroniques

BVAS/WG (adaptation française – GFEV)

BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE FOR WEGENER'S GRANULOMATOSIS EVALUATION FORM

NOM :
Prénom :
Date :
Médecin :

Les signes « récents » correspondent à des signes nouveaux survenus ou s'étant aggravés dans les 28 derniers jours au plus, et considérés en rapport avec l'activité de la vascularite. Les signes « persistants » correspondent à des manifestations témoignant d'une vascularite toujours active mais présents depuis plus de 28 jours.

Les manifestations majeures sont en caractères gras et précédées d'un astérisque (*).

7. Signes pulmonaires

1. Signes
Arthralgi Epanchement pleural

Fièvre \geq Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s)

2. Signes
Purpura
Ulcératio
* Gangr Infiltrat pulmonaire radiologique lié à la GW

3. Attein
Ulcératio Sténose / atteinte endobronchique

Conjonct
Tumeur 1 * Hémorragie intra-alvéolaire

Uvéite
* Sclérit
* Hémoto * Détresse respiratoire

4. Signes
Epistaxis
ulcératio

5. Signes
Sinusite
Inflamm
Sténose /
Baisse d'
* Baisse

Hématurie ≥ 10 GR/champ ou $\geq 1+$ à la BU

* Hématurie avec cylindre (« RBC casts »)

5. Signes
Péricardi * Augmentation de la créatininémie $>30\%$ ou diminution de la

Nombre clairance de la créatinine $>25\%$

Nombre

BVAS/WG Total = (3 x a) + (1 x b) + (3 x c) + (1 x d) = (maximum 68)

EVALUATION GLOBALE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE :

Poussée grave et systémique (≥ 1 critère majeur récent) Maladie persistante (critères persistants uniquement)
Poussée limitée (≥ 1 critère mineur récent) Maladie en rémission (aucun critère)

Indiquer d'un trait votre appréciation de l'activité de la maladie dans les 28 derniers jours (ne pas y inclure les séquelles) :

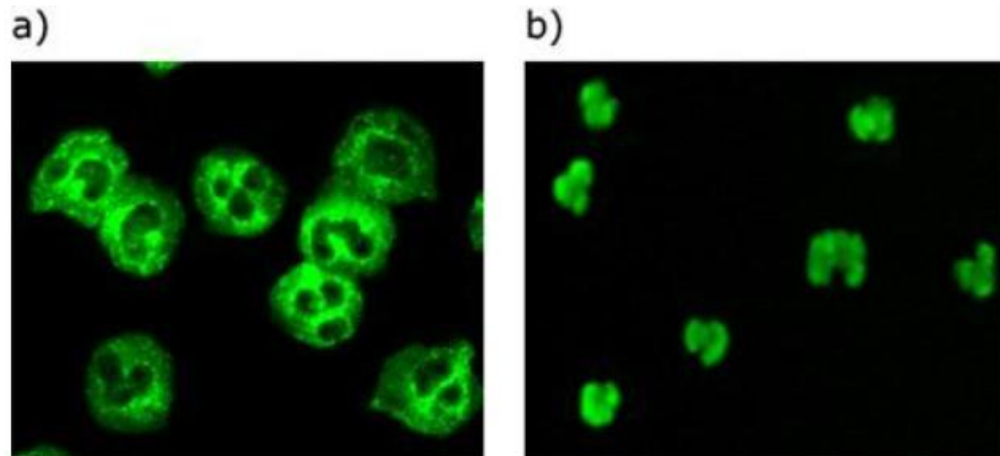
Rémission Activité

Clinique

- **GP et PM : 1 cause de syndrome réno-pulmonaire**
- Atteinte systémique dans 80% des cas (parfois subtile)
- Il existe des formes ANCA+ limitées au rein
- Classification pas toujours très nette, évolutivité au cours du temps
- Atteinte rénale : hématurie microscopique, protéinurie mais rarement néphrotique, évolution de l'IR sur quelques semaines (voire quelques jours)
- Atteinte pulmonaire : hémoptysies (50%), infiltrats alvéolaires, granulomes (GP), fibrose, sévère dans 10% des cas, décompensation respiratoire avec intubation (5%) ==> atteinte respiratoire impacte la mortalité
- Fièvre: 20-25% à l'admission et 50% à un moment donné

Rôle des ANCAS dans la mise au point diagnostique

- Immunofluorescence : ANCA-P et ANCA-C



a) c-ANCA; on observe une fluorescence finement granulaire dans le cytoplasme, mais absente au niveau des noyaux.

b) p-ANCA; la fluorescence est cette fois présente uniquement autour des noyaux, et absente au niveau du cytoplasme.

- ELISA pour spécificité PR3 ou MPO

Rôle des ANCAS dans la mise au point diagnostique

- ANCAs seuls (sans PR3 ni MPO) ne sont pas spécifiques
- Infections chroniques, connectivites, médicaments, maladies digestives inflammatoires
- Rôle pathogène non connu

Rôle des ANCAS dans la mise au point diagnostique

- GP: ANCA PR3 66-85%
ANCA MPO 5-20%
- PM: ANCA MPO 50-80%
ANCA PR3 10-30%
- GEP: ANCA MPO 30-70%
ANCA PR3 0-10%
- 70-90% des glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes sont ANCA positives

Rôle des ANCA dans la mise au point diagnostique

- 90% des ANCA C sont PR3+ et 90% des ANCA P sont MPO+
- PR3 très spécifiques du GP, MPO moins spécifiques (+ dans certaines infections, dans la RCUH)
- Sensibilité ANCA varie selon phase aiguë ou chronique (90% versus 66% pour le GP)
- 25-30% des Goodpastures sont ANCA +
 - vascularites à ANCA peuvent être Ac anti-MB + (5%)
 - vascularites à ANCA peuvent être Ac anti nucléaires +
- La classification PR3/MPO a tendance a prendre de plus en plus d'importance par rapport à la classification clinique

BIOPSIE ENCORE (TOUJOURS) RECOMMANDÉE?

Histoire naturelle et pronostic

- Sans traitement : survie moyenne 5 mois,
mortalité de 80% à 1 an
mortalité de 90 % à 2 ans
- Avec traitement : survie à 1 an=85%, survie à 5 ans=75%
- Survie à trois mois dépend de l'atteinte pulmonaire
(5% d'intubés et 60% de mortalité chez les intubés)
- Pronostic vital et rénal selon
 - âge
 - créatinine au moment du diagnostic
 - % de croissants et de glomérulosclérose
- GP limités ont un meilleur pronostic

Traitement d'induction

Toujours traiter et le plus tôt possible

- 3 à 6 mois
- **Prednisone** : PO: 1 mg/kg/j (max 60 mg), à diminuer progressivement jusqu' à 10 mg/j sur 3-4 mois
IV: (methyl) 500 mg/j pendant 3 jours
- **Cyclophosphamide** : soit PO: 1,5-2 mg/kg/j
(↓ de 25 mg si +60 ans ou si DFG < 20 mL/min)
soit IV: 0,6 à 0,8 g/m²/ 3-4 sem
(↓ à 0,5 g/m² si +60 ans ou si DFG < 20 mL/min)
soit 15 mg/kg/2 sem (3 doses)
puis /3 sem

STOP et/ou adapter dose si GB < 3000/mm³

Equivalent Dose	Steroid
1.2 mg	Betamethasone (long-acting)
1.5 mg	Dexamethasone (long-acting)
8 mg	Methylprednisolone (intermediate-acting)
8 mg	Triamcinolone (intermediate-acting)
10 mg	Prednisone (intermediate-acting)
10 mg	Prednisolone (intermediate-acting)
40 mg	Hydrocortisone (short-acting)
50 mg	Cortisone (short-acting)

Table 4 | Pulse cyclophosphamide reduction based on renal function and age¹⁶

Age (years)	Cyclophosphamide dose reduction (per pulse, mg/kg)	
	Creatinine <300 $\mu\text{mol/l}$	Creatinine 300–500 $\mu\text{mol/l}$
<60	15	12.5
60–70	12.5	10
>70	10	7.5

Traitement d'induction

Traitement si Dialyse

IR sévère (>5,6 mg/dL)
pneumo-rénal sévère
Ac anti-MB

- Prednisone : 1 mg/kg/j (max 80 mg)
- Cyclophosphamide : 2 mg/kg/j PO (3 mois)
- Plasmaphérèse: 60 ml/kg 1j sur 2 pendant 14 jours
- Cela vaut (quasi) toujours la peine de traiter même si dialyse nécessaire...

13.2: Special patient populations

- 13.2.1: We recommend the addition of plasmapheresis for patients requiring dialysis or with rapidly increasing SCr. (1C)
- 13.2.2: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with diffuse pulmonary hemorrhage. (2C)
- 13.2.3: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with overlap syndrome of ANCA vasculitis and anti-GBM GN, according to proposed criteria and regimen for anti-GBM GN (see Chapter 14). (2D)
- 13.2.4: We suggest discontinuing cyclophosphamide therapy after 3 months in patients who remain dialysis-dependent and who do not have any extrarenal manifestations of disease. (2C)

Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear

Michael Walsh¹, Alina Casian², Oliver Flossmann³, Kerstin Westman⁴, Peter Höglund⁵, Charles Pusey⁶ and David R.W. Jayne² on behalf of the European Vasculitis Study Group (EUVAS)

¹Departments of Medicine (Nephrology), and Clinical Epidemiology and Biostatistics, St Joseph's Hospital, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ²Lupus and Vasculitis Clinic, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; ³Renal Department, Royal Berkshire Hospital, Reading, UK; ⁴Department of Nephrology, University Hospital Malmö, Malmö, Sweden; ⁵Competence Centre for Clinical Research, Skane University Hospital, Lund, Sweden and ⁶Department of Medicine, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK

Kidney International (2013) **84**, 397–402;

Table 3 | Long-term primary and secondary outcomes by treatment group

Outcome	IV MeP, <i>n</i> = 68 (%)	PLEX, <i>n</i> = 69 (%)	HR (95% CI)	<i>P</i> -value
Death or ESRD	46 (68)	40 (58)	0.81 (0.53–1.23)	0.32
Death	35 (51)	35 (51)	1.08 (0.67–1.73)	0.75
ESRD ^a	33 (49)	23 (33)	0.64 (0.40–1.05)	0.08
Relapse ^a	16 (21)	10 (14)	0.56 (0.26–1.21)	0.14

Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; HR, hazard ratio; IV MeP, intravenous methylprednisolone; PLEX, plasma exchange group.

^aSubhazard ratio presented.

P-value based on Cox regression or competing risk regression model.

N=137

Suivi médian de 3,95 ans

Induction: rituximab

Ac chimérique anti-CD20 induisant une déplétion en lymphocyte B via une cytotoxicité complément- ou AC-dépendent

dose

- Soit 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines
- Soit 1000 mg, deux fois à deux semaines d'intervalle
- Pas de différence entre les deux

Ritux: Safety à l'injection

DIRECT (jusqu'à 20%)

- Risque anaphylactique (rare, grave)
- Irritation ORL
- Picotement mâchoire
- Bronchospasme
- Prurit

⇒ Diminution du débit d'injection

⇒ Hydrocortisone o 100 mg IV,

⇒ antihistaminique PO,

⇒ paracétamol PO

RETARDEE

Fièvre, arthralgie, "flu-like"

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab versus Cyclophosphamide

Etudes de non infériorité

Pas de différence ES

RITUXVAS:**GFR:**

ritux 20 [5;44]

Contrôle: 12 [9;33]

Dialysés (24% ritux, 9% contrôle)

RAVE: CI créat:ritux: 54 ± 3 Contrôle 69 ± 4 (p=0,04)

Exclus si créat > 4 mg/dL

Induction: conclusion

- Ritux est équivalent au cyclo dans les études
- Cyclo reste premier choix si *de novo* et si atteinte sévère
- Ritux si cyclo CI (femme en âge de procréer)

13.1: Initial treatment of pauci-immune focal and segmental necrotizing GN

13.1.1: We recommend that cyclophosphamide and corticosteroids be used as initial treatment. (1A)

13.1.2: We recommend that rituximab and corticosteroids be used as an alternative initial treatment in patients without severe disease or in whom cyclophosphamide is contraindicated. (1B)

Prévention des thromboses veineuses

- Haut risque de TVP : 7/100 patients/an
- HBPM en phase aigue

Efficacité du traitement

Mortalité à 1 an: 15%, à 5 ans: 25% (idem MPO et PR3)

(1 cause = infection et maladie CV: 2x plus que la maladie en elle-même)

Survie rénale à 5 ans: 80%

Rémission: 70-95%

Risque pour non-rémission: Femme, Noir, IRC sévère et MPO (débatu)

Rémission: 57% si DFG < 10mL/min

Mais...

Récidive: 50% à 5 ans

Passage d'une maladie mortelle (avec risque IRCT) à une maladie chronique avec récurrences et toxicité du traitement

Traitement des cas réfractaires

- Pas de réponse ou aggravation malgré traitement dans les 4 semaines du traitement d'induction classique
- Pas d'amélioration (diminution 50% du score d'activité et amélioration d'un item majeur) après 4 à 6 semaines
- Chronicité (1 item majeur ou 3 items mineurs après plus de 8 semaines)
- Intolérance ou CI Cyclo ou stéroïdes

Réfractaires

- 5-30% des inductions
- Pas d'étude randomisée

Traitement des maladies résistantes

13.6: Treatment of resistant disease

13.6.1: In ANCA GN resistant to induction therapy with cyclophosphamide and corticosteroids, we recommend the addition of rituximab (1C), and suggest i.v. immunoglobulin (2C) or plasmapheresis (2D) as alternatives.

Ig: une injection unique 2g/kg

Réfractaires: rituximab

- Pas d'étude randomisée
- 50 à 100% de rémission avec Ritux selon les études

Suivi clinique et biologique

- **Risque de récurrence:** PR3, PR3 toujours + à 1 an, infections respiratoires supérieures (sinusite) ou inférieures (nodules, hémorragies alvéolaires), atteintes extra-rénales, HLA-DPB1, réactivation de PR3 ou de MPO (75% des récurrences), portage ORL staph doré
- 1x/mois les trois premiers mois puis 1x tous les trois mois
- Suivi des ANCA : si ANCA ↑, risque de récurrence clinique ↑
- Suivi de l'hématurie
- Suivi des complications du traitement :

plus de 50 % des patients ont une complication sévère suite au traitement

Traitement de maintenance

Balance entre prévenir les récurrences (25-50% à 3-5 ans, 70% à 10 ans)
et minimiser les effets secondaires

- Azathioprine: 2 mg/kg/j pendant 18 mois (récurrence 15%)
- Bactrim Forte: pendant 1 an avec ou sans immunosuppresseur dans la granulomatose (récurrence réduite RR:0.4), durée pas claire
- Alternatives :
 - MMF (si allergie ou intolérance à AZA)
 - Méthotrexate (0,3 mg/kg/sem et max 25 mg/sem mais CI si DFG < 60 mL/min) (si allergie ou intolérance à AZA) (35% de récurrence à 29 mois)
- Durée: 18 (-24) mois
- Durée et doses de stéroïdes = ??? (entre 7,5 et 10 mg de prednisone)
- Transplantation : oui si rémission plus de 6 mois- 1 an
récurrences cliniques avec perte greffon rares (5%)

Rituximab en entretien

75% des inductions au rituximab récidiveront dans l'année et cela avec au préalable une ré-augmentation du taux d'ANCA et des lymphocytes B (mais pas systématiquement)

Table 2. Clinical trials exploring the effectiveness of the pre-emptive RTX administration as maintenance treatment in GPA and MPA

Study	Number of patients	Induction treatment	Reason for re-treatment	RTX maintenance schedule	Number of infusions	Response to treatment (%)	Patients on steroids before treatment (%)	Patients on steroids after treatment (%)	Patients on immunosuppressive before treatment (%)	Patients on immunosuppressive after treatment (%)
Smith <i>et al.</i> , 2012 ⁷²	45	RTX	Pre-emptive	1 g twice a year	Median 6 (range 2–11)	88	100	62	89	3
Roubaud-Baudron <i>et al.</i> , 2012 ⁷³	28	Variable ^a	Miscellaneous ^b	375 mg/m ² or 1 g twice a year (60%) Other (40%)	Median 4 (range 2–10)	93	82	57	57	29
Cartin-Ceba <i>et al.</i> , 2012 ⁷⁴	53	RTX	Miscellaneous ^c	375 mg/m ² in 4 weeks 1 g twice in a month	Median 4 (IQR 3–5)	100	NA	NA	NA	NA
De Menthon <i>et al.</i> , 2011 ⁷⁵	8	RTX	Pre-emptive	375 mg/m ² at month 4, 8, 12	5 patients completed the planned 7 infusions	63 ^d	88	88	100	100
Rhee <i>et al.</i> , 2010 ⁷⁶	39	RTX	Pre-emptive	1 g every 4 months	On average 6.5 infusions per patient	92	92	55–59	87	30–41

+ Pendergraft CJASN 2014

IQR, interquartile range; NA, not available.

^aInduction treatment include RTX alone, RTX in association with another immunosuppressive, CYC, IVIG or MTX.

^bRTX re-treatment was given pre-emptively, for intolerance of more conventional maintenance treatment, for grumbling disease despite treatment with other drugs and for kidney failure.

^cRTX re-treatment was given for relapses, for rise of PR3 ANCA levels after B cell return, for B cell return in patients previously ANCA negative. Only 64% of the RTX courses were given pre-emptively.

^dThe decision whether or not to complete the treatment was based upon the response 2 months after the first RTX infusion of the induction phase.

Toxicité de l'endoxan

endoxan \Rightarrow

- ↑ du risque de cancer vésical de 33X
- ↑ du risque de lymphome de 11X
- ↑ du risque de tumeur solide de 2,4X

leucopénie et risque infectieux
infertilité

Risque dose dépendant (surtout si dose cumulée > 36g)

Toxicité du Rituximab

- Risque infectieux augmenté (pneumonies bactériennes, pneumocystis)=>cotrimoxazole
- Vaccination probablement (non vivant) utile 3-4 semaines avant (pneumo-, meningo-) (EULAR, FrenchVSG)
- Risque d'hypogammaglobulinémie (33-70%)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (très rare, virus JC, 1 cas en ANCA mais LED)
- Risque de réactivation hépatite B (lamivudine? Autres? Si charge virale positive)
- Risque d'acutisation si hépatite C positif
- Leucopénie (lymphopénie, CD19+)

Rituximab en entretien

- RAVE: 6 mois Ritux (puis rien) idem cyclo puis AZA à 18 mois (32% et 29% de récurrence mois)

MAINRITSAN
The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 6, 2014

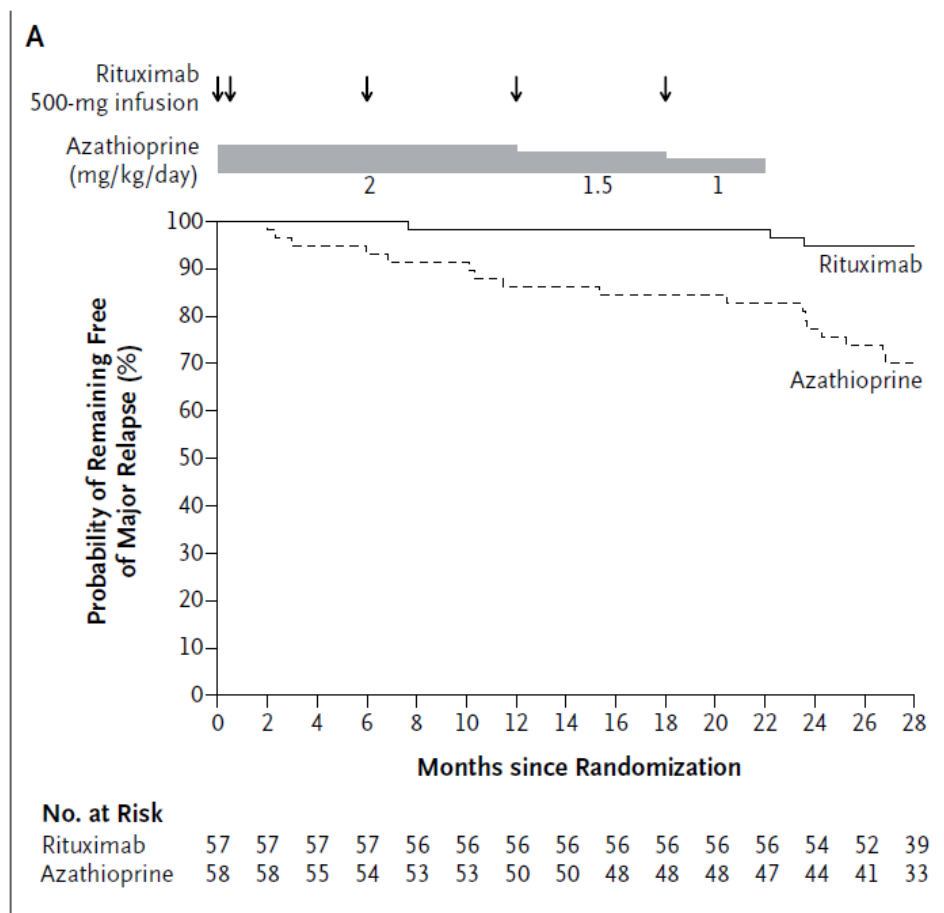
VOL. 371 NO. 19

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaître, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, T. Quémeneur, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puéchal, P.-L. Carron, P.-Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Daugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaud, and L. Mouthon, for the French Vasculitis Study Group*

Maintenance à 6 mois: soit avec de l'azathioprine (2mg/kg/j)(n=57), soit avec du rituximab (500 mg/6mois(n=58) pendant 28 mois

- Le taux de récurrence sévère était de 29% (n=17) dans le groupe AZA et de 5% dans le groupe rituximab (n=3), soit un résultat statistiquement meilleur dans le groupe Ritux (p=0,002)
- NTT: 4
- ES: idem



GFR — ml/min/1.73 m²

At disease flare

53.8±35.4

72.0±46.7

62.9±42.3

0.06

At inclusion

59.4±29.7

68.3±29.3

63.9±29.7

0.08

Azathioprine Group
(N=58)

Rituximab Group
(N=57)

Total
(N=115)

P Value

Traitement des rechutes

- Si sévère, cyclophosphamide
- Rituximab si dose cumulée de cyclophosphamide trop élevée
- Si modérée, reprise maintenance si le traitement était stoppé
- Discuter rituximab
- Ig IV (0,5 g/kg/j, 4 jours)

Conclusions

- Maladie grave, récidivante
- Traitement en 2 phases (induction/maintenance)
- Induction: corticoïdes et cyclophosphamide
- Entretien: azathioprine
- Plasmaphérèse si maladie (très) grave
- Rituximab (réfractaire, récidence...et si possible)

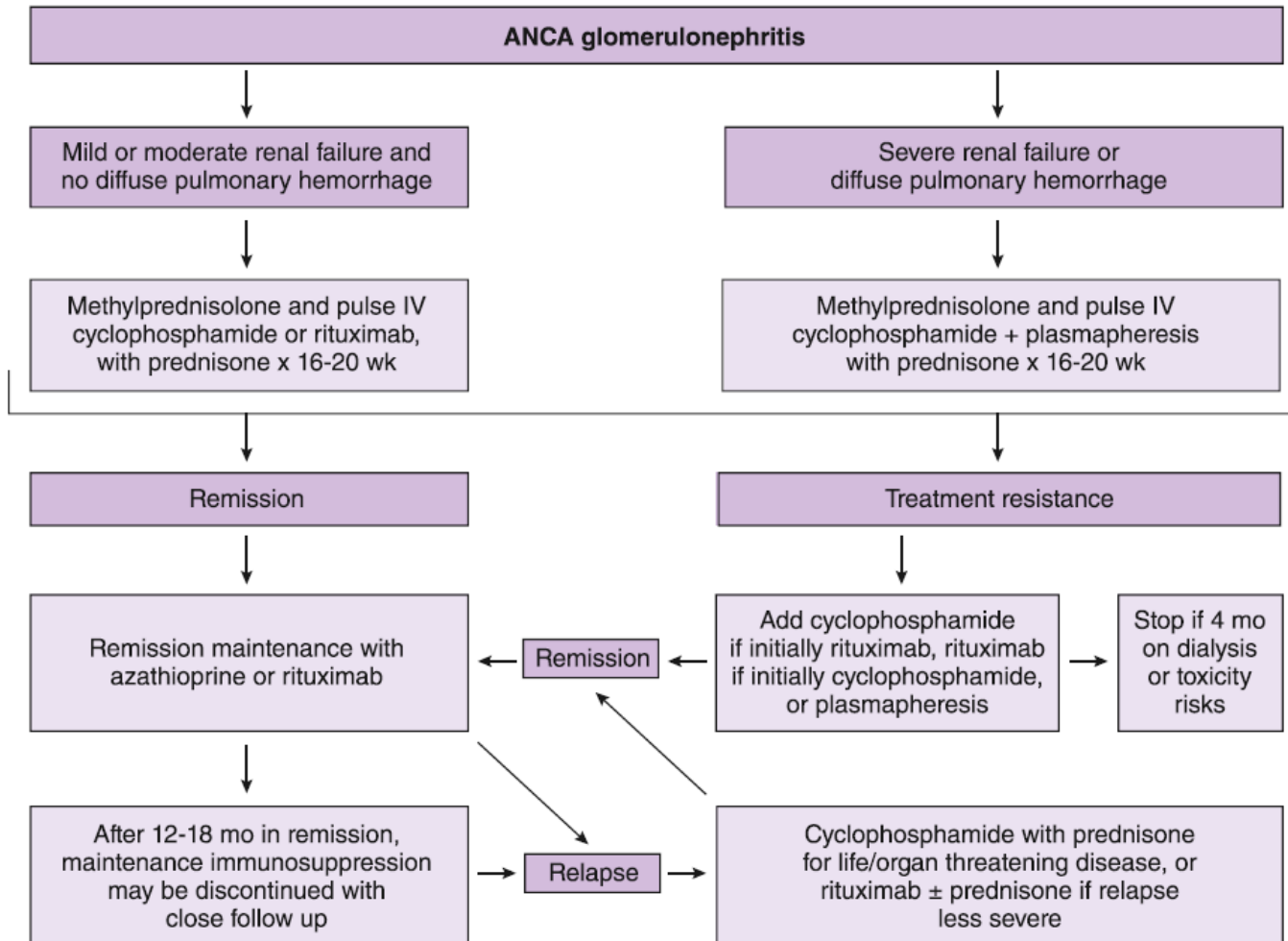


Figure 5. | ANCA vasculitis treatments algorithm in accord with current practice at the University of North Carolina Kidney Center. IV, intravenous.

Que nous reste-t-il à savoir?

- Moins de stéroïdes en induction?
- Stop stéroïdes? Quand?
- Durée du traitement d'entretien?
- Dose du traitement d'entretien?
- Entretien à tous les patients?

=>Rôle du dosage des ANCA, CD19? (hématurie, CD163 urinaire, CD5)

=>Attitude différente en cas de vascularite MPO versus PR3?

- ES à long terme ?
- « Cost-effectiveness », accessibilité du traitement (discuté voir discutable avec Rituximab)

Vascularite à ANCA et le contexte africain

- Pubmed: 13 articles
- Moins fréquentes chez Afro-américains que chez caucasiens
- Proportion de MPO plus haute chez Afro-américains
- Allèle HLA-DRB1*15 associé à la vascularite à PR3 chez les Afro-américains
- Afro-américains seraient plus résistants au traitement (mais pas plus de rechutes, même si tendance)
- Survie rénale moins bonne chez Afro-américain (MPO)

Concise report

Granulomatosis with polyangiitis according to geographic origin and ethnicity: clinical-biological presentation and outcome in a French population

Benjamin Terrier^{1,2}, Agnès Dechartres^{2,3,4,*}, Christophe Deligny^{5,*},
Pascal Godmer⁶, Pierre Charles⁷, Gilles Hayem⁸, Bertrand Dunogué^{1,2},
Michel de Bandt⁹, Pascal Cohen¹, Xavier Puéchal¹, Claire Le Jeune¹,
Serge Arfi⁵, Luc Mouthon^{1,2} and Loïc Guillevin^{1,2}

- GP uniquement, sujets vivant en France
- N=760, 91% blancs, Magrheb (4,3%), Sud-Sahara (2,9%, n=8) => moins fréquent en Afrique
- Africains Sud-Sahara: plus jeune et atteintes plus sévères mais surtout sévères extra-rénales (neuro, ORL, ophtalmo)
- Rémission plus rapide mais plus de récurrence (moins d'atteintes rénales)
- Même survie

Friedrich Wegener (1907-1990)

- Anatomo-pathologiste allemand
- Description d'une granulomatose nasale en 1939
- Membre de la SA dès 1932
- Membre du parti NAZI dès 1933
- Lieutenant-Colonel dans la SA en 1938
- Médecin à Lodz pendant la guerre
- Criminel de guerre pour le gouvernement polonais d'après guerre
- Réhabilité an 1947, manque de preuves



**Merci de votre attention
Questions?
pierre_delanaye@yahoo.fr**



SFNDT 2020 à Liège

Nous serons heureux de vous accueillir!



RAVE

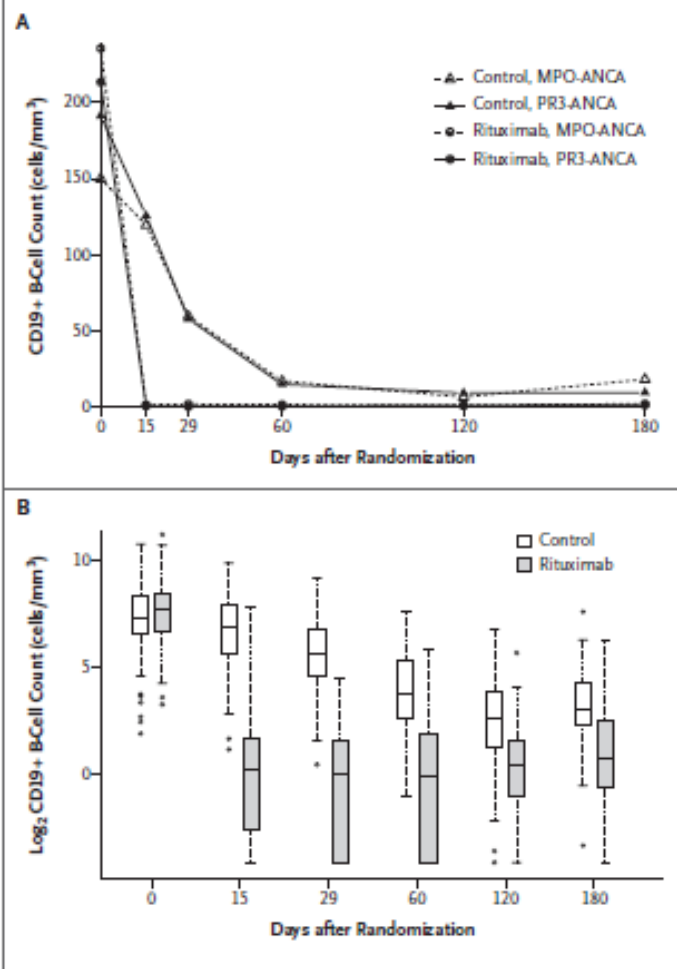


Figure 3. Peripheral-Blood B-Cell Counts.

Panel A shows the peripheral-blood B-cell counts in the rituximab and control groups according to antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) type. The counts in most patients who received rituximab decreased to less than 10 CD19+ cells per cubic millimeter after two infusions and remained at that level until 6 months. B-cell counts decreased more slowly in the control group than in the rituximab group and remained detectable, at low levels. MPO-ANCA denotes ANCA directed against myeloperoxidase, and PR3-ANCA ANCA directed against proteinase 3. Panel B shows box plots of log₂-transformed values for CD19+ B cells at six time points, according to treatment group. The horizontal line within each box indicates the median value; the bottom and top lines of the box depict the 25th and 75th quartiles, respectively; and the whiskers show the upper and lower values at 1.5 times the interquartile range. The open circles represent values outside this range and are considered outliers. Values equaling 0 were converted to the lowest nonzero value of 0.06 before log₂ transformation.

Safety: Rave

Table 2. Adverse Events at 6 Months.*

Variable	Rituximab Group (N=99)	Control Group (N=98)	Total (N=197)
Total no. of selected adverse events†	31	33	64
>1 Selected adverse event — no. of patients (%)	22 (22)	32 (33)	54 (27)
Annual rate of selected adverse events — %	5	6	6
Specific selected adverse events — no. of events (%)†			
Death	1 (1)	2 (2)	3 (2)
Cancer	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Leukopenia (≥grade 2)	3 (3)	10 (10)	13 (7)
Thrombocytopenia (≥grade 3)	3 (3)	1 (1)	4 (2)
Infection (≥grade 3)	7 (7)	7 (7)	14 (7)
Hemorrhagic cystitis	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Venous thrombotic event	6 (6)	9 (9)	15 (8)
Cerebrovascular accident	0	0	0
Hospitalization due to disease or treatment	8 (8)	2 (2)	10 (5)
Infusion reaction preventing further infusions of investigational medication	1 (1)	0	1 (<1)
All adverse events — no.	1035	1016	2051
All adverse events ≥grade 3 and serious adverse events — no.	79	78	157
All non-disease-related adverse events ≥grade 3 and serious adverse events — no.	58	53	111
Patients with ≥1 non-disease-related adverse event — %	29	29	58
All adverse events ≥grade 3 and serious adverse events leading to treatment discontinuation — no.	6	8	14
Grade 3 adverse events — no.	61	77	138
≥1 Grade 3 adverse event — no. of patients (%)	22 (22)	32 (33)	54 (27)
Grade 4 adverse events — no.	11	5	16
≥1 Grade 4 adverse event — no. of patients (%)	8 (8)	4 (4)	12 (6)
Grade 5 adverse events (death) — no.	1 (1)	2 (2)	3 (2)

* Adverse events were categorized according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.

† Selected adverse events were defined as death (from any cause), cancer, grade 2 or higher leukopenia or thrombocytopenia, grade 3 or higher infections, drug-induced cystitis, venous thromboembolic events, stroke, hospitalization, and infusion reactions leading to the discontinuation of further infusions.

Safety RITUXVAS

Table 2. Adverse Events.*

Events	Rituximab Group (N=33)		Control Group (N=11)	
	All Events	Patients with ≥1 Event	All Events	Patients with ≥1 Event
	<i>no.</i>	<i>no. (%)</i>	<i>no.</i>	<i>no. (%)</i>
Grade 1–5 events†				
Grade 1 or 2	37	21 (64)	14	6 (55)
Grade 3, 4, or 5	31	14 (42)	12	4 (36)
All	68	25 (76)	26	7 (64)
Serious events				
Events requiring hospitalization or life-threatening events	27	12 (36)	9	4 (36)
Cancer	2	2 (6)‡	0	0
Death	6	6 (18)	2	2 (18)
All	35	16 (48)	11	4 (36)
Types of events				
Serious infections	7	6 (18)	3	2 (18)
All infections	19	12 (36)	7	3 (27)
All infusion reactions	2	2 (6)	0	0
Hematologic events				
Anemia	2	2 (6)	2	2 (18)
Neutropenia	2	2 (6)	1	1 (9)
Thrombocytopenia	1	1 (3)	0	0
Hypogammaglobulinemia	1	1 (3)	0	0

* For deaths and cancer, results are counted as all events until the last follow-up visit. For all other events, results are counted as all events until the follow-up visit at 12 months.

† Adverse events were categorized according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.

‡ Melanoma developed in one woman (71 years of age) at 9 months, and breast cancer developed in one woman (60 years of age) at 14 months.

Safety sur suivi médian de 3 ans

Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients

Pierre Charles^{1,2}, Antoine Néel³, Nathalie Tieulié⁴, Arnaud Hot⁵, Gregory Pugno⁶, Olivier Decaux⁷, Isabelle Marie⁸, Mehdi Khellaf⁹, Jean-Emmanuel Kahn¹⁰, Alexandre Karras¹¹, Jean-Marc Ziza¹², Christophe Deligny¹³, Colas Tchérakian¹⁴ and Loïc Guillevin¹ on behalf of the French Vasculitis Study Group

- 22 ES graves
- 12 infections sévères
- 4 morts d'infections

Rituximab en induction

- 6 études prospectives
- 2 randomisées
- (8 rétrospectives)
- 13 incluent des patients résistants ou récidivants
- 1 avec malades de novo
- 1 mixant de novo et récidivants
- Majorité de patients avec granulomatose

	RAVE	RITUXVAS
Population	USA	Europe/Australie
Echantillon	197 (99 ritux) 75% de granulomatose	44 (33 ritux) 50% de granulomatose
Dose	375 mg/m ² /sem pendant 4 semaines	375 mg/m ² /sem pendant 4 semaines
Autres traitements	1 g de solumédrol (1 à 3x) puis 1mg/kg/j, puis diminution jusqu'à arrêt à 5 mois dans les deux groupes	(Solu et EP avant rando) 1 g de solumédrol puis 1mg/kg/j, puis diminution jusqu'à 5 mg/j à 6 mois dans les deux groupes Cyclo: 15 mg/kg IV à 1 et 3 doses de ritux
Comparaison	PO: 2 mg/kg/j (ajusté pour IR)	IV: 15 mg/kg
Suivi	6 mois	12 mois
De novo v récidivants	49% v 51%	100% de novo
Entretien	AZA si rémission à 3-6 mois dans le groupe cyclo Placebo si rémission à 3-6 mois dans le groupe ritux Bactrim obligatoire	AZA si rémission à 3-6 mois dans le groupe cyclo Rien dans le groupe ritux Bactrim recommandé
Score BVAS	8,5± 3,2 (ritux) 8,2 ± 3,2 (contrôle)	19 (Ritux) 18 (contrôle)

	RAVE	RITUXVAS
Âge	Ritux: 54 ± 17 Contrôle: 52 ± 14	Ritux: 68 [56;75] Contrôle: 67 [58;76]
Fonction rénale	Cl créat: ritux: 54 ± 3 Contrôle 69 ± 4 (p=0,04) Exclus si créat > 4 mg/dL	GFR: ritux 20 [5;44] Contrôle: 12 [9;33] Dialysés (24% ritux, 9% contrôle)
Définition rémission	BVAS/WG = 0 ET plus de stéroïdes à 6 mois	BVAS = 0 pendant 2 mois
Critères secondaires	Nbr de poussées Score = 0 ET stéroïdes à plus ou moins 10 mg Dose culmlée de stéroïdes ES	Protéinurie et hématurie Diminution DFG
Résultat primaire	Ritux: 64% Contrôle: 53% Pas inférieur (pas supérieur)	Ritux: 76% Contrôle: 82%
Résultats secondaires	Rémission avec stéroïdes à moins de 10 mg Ritux: 71% Contrôle: 62%	GFR: ritux: augmente de 20 à 39 Contrôle: augmente de 12 à 27
ES	Idem pour ES entraînant arrêt (17 et 14%)	ES sévères: ritux: 42% Contrôles: 36%

RITUXVAS

- 6 décès dans le groupe ritux et 1 dans le groupe contrôle à 1 an
- Rémission chez survivant: 93% ritux et 91% contrôle
- 3 échecs thérapeutiques (2 ritux)
- 9 dialysés: 6/8 dans ritux sans dialyse, 2 morts, 1 contrôle meurt après début de l'étude
- Temps moyen de rémission: 90 j ritux et 94 jours contrôle

BVAS for Wegener's Granulomatosis Evaluation Form

Tick box (or) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.)

Tick box only if the abnormality is **persistent disease activity** since the last assessment and not worse within the **previous 28 days**.

Tick box only if the abnormality is **newly present or worse within the previous 28 days**.

If no items are present in any section, tick "none".

Major items are in bold and marked with *

All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active disease. Use "OTHER" category as needed.

1. Clinic ID: _____

2. Patient ID: _____

3. Patient name code: _____

4. Date form completed: _____ day _____ month _____ year

5. Visit ID: _____

	Persistent	New/Worse	None		Persistent	New/Worse	None	
6. GENERAL			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
a. arthralgia/arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
b. fever (≥38.0 °C)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
7. CUTANEOUS			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
a. purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
b. skin ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
c. * gangrene	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
MUCOUS MEMBRANES/EYES			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
a. mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
b. conjunctivitis/episcleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
d. uveitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
e. * scleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
f. * retinal exudates/hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
9. EAR, NOSE & THROAT			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
a. bloody nasal discharge/nasal crusting/ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
b. sinus involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
c. swollen salivary gland	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
d. subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
e. conductive deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
f. * sensorineural deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
10. CARDIOVASCULAR			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
a. pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
11. GASTROINTESTINAL			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
a. * mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
12. PULMONARY			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
b. nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
d. endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
e. * alveolar hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
f. * respiratory failure	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>

13. RENAL

a. hematuria (no RBC casts) (≥1+ or ≥10 RBC/hpf) Persistent New/Worse None

b. * RBC casts Persistent New/Worse None

c. * rise in creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25% Persistent New/Worse None

Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).

14. NERVOUS SYSTEM

a. * meningitis Persistent New/Worse None

b. * cord lesion Persistent New/Worse None

c. * stroke Persistent New/Worse None

d. * cranial nerve palsy Persistent New/Worse None

e. * sensory peripheral neuropathy Persistent New/Worse None

f. * motor mononeuritis multiplex Persistent New/Worse None

15. OTHER (describe all items and * items deemed major) Persistent New/Worse None

_____ Persistent New/Worse None

_____ Persistent New/Worse None

_____ Persistent New/Worse None

16. TOTAL NUMBER OF ITEMS:

a.	b.	c.	d.
Major New/Worse	Minor New/Worse	Major Persistent	Minor Persistent

17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one):

Severe Disease/Flare ()

Limited Disease/Flare ()

Persistent Disease ()

Remission ()

DETERMINING DISEASE STATUS:

Severe Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Major item.

Limited Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Minor item.

Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity.

Remission: No active disease, including either new/worse or persistent items.

18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the **previous 28 days**:



Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:	Date of birth:	Total score:
Assessor:	Date of assessment	
Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner
Is this the patient's first assessment?		Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
	None	Active disease
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1. General	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Myalgia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arthralgia / arthritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fever ≥38° C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weight loss ≥2 kg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Cutaneous	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infarct	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Purpura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ulcer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gangrene	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other skin vasculitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Mucous membranes / eyes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mouth ulcers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Genital ulcers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Adnexal inflammation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Significant proptosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Scleritis / Episcleritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blurred vision	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sudden visual loss	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uveitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ENT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paranasal sinus involvement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Subglottic stenosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Conductive hearing loss	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sensorineural hearing loss	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Chest	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wheeze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nodules or cavities	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pleural effusion / pleurisy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infiltrate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Endobronchial involvement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Respiratory failure	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Cardiovascular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Loss of pulses	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Valvular heart disease	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pericarditis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ischaemic cardiac pain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cardiomyopathy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Congestive cardiac failure	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Abdominal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peritonitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bloody diarrhoea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ischaemic abdominal pain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Renal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hypertension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Proteinuria >1+	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haematuria ≥10 RBCs/hpf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Serum creatinine 125-249 µmol/L*	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Serum creatinine 250-499 µmol/L*	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Serum creatinine ≥500 µmol/L*	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
*Can only be scored on the first assessment		
9. Nervous system	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Headache	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Meningitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Organic confusion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Seizures (not hypertensive)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cerebrovascular accident	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinal cord lesion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cranial nerve palsy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sensory peripheral neuropathy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mononeuritis multiplex	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Other	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
a.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)		<input type="checkbox"/>

RAVE

- Pas de différence de résultats selon fonction rénale, score BVAS, âge, granulomatose ou PM, atteinte rénale sévère ou atteinte pulmonaire
- Rituximab plus efficace chez les récidivants (67 v 42%)
- Plus d'ANCA négatif dans le groupe rituximab (surtout PR3)

RAVE à 18 mois

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Ulrich Specks, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Philip Seo, M.D., Robert Spiera, M.D., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Barri J. Fessler, M.D., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lisa Viviano, R.N., Nadia K. Tchao, M.D., Deborah J. Phippard, Ph.D., Adam L. Asare, Ph.D., Noha Lim, Ph.D., David Ikle, Ph.D., Brett Jepson, M.S., Paul Brunetta, M.D., Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D., Duvuru Geetha, M.D., Karina Keogh, M.B., B.Ch., Eugene Y. Kissin, M.D., Paul A. Monach, M.D., Ph.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., Ph.D., Steven R. Ytterberg, M.D., Mark Mueller, B.S., C.C.R.P., Lourdes P. Sejismundo, R.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., and John H. Stone, M.D., M.P.H., for the RAVE-ITN Research Group*

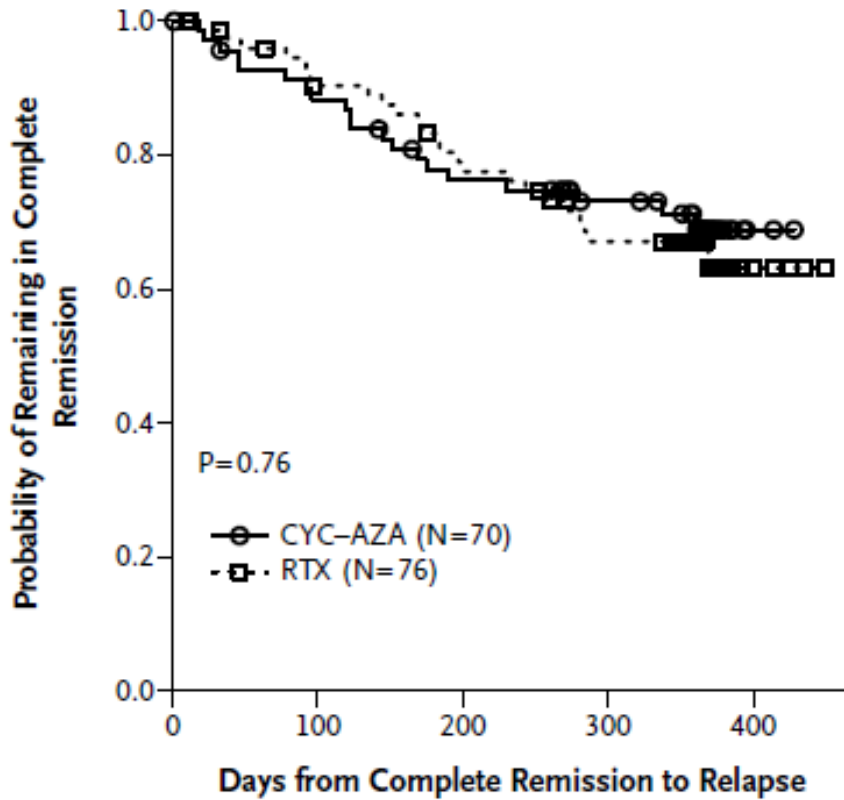
N Engl J Med 2013;369:417-27.

Table 1. Efficacy Outcomes.*

Efficacy Measure	Rituximab (N=99)	Cyclophosphamide– Azathioprine (N=98)	Difference	P Value
	<i>number (percent)</i>		<i>percentage points (95% CI)</i>	
Complete remission				
6 mo	63 (64)	52 (53)	11 (–3 to 24)	0.13
12 mo	47 (47)	38 (39)	9 (–5 to 22)	0.22
18 mo	39 (39)	32 (33)	7 (–7 to 20)	0.32
Complete remission in patients with relapsing disease at baseline†				
6 mo	34/51 (67)	21/50 (42)	25 (6 to 44)	0.01
12 mo	25/51 (49)	12/50 (24)	25 (7 to 43)	0.009
18 mo	19/51 (37)	10/50 (20)	17 (0 to 34)	0.06

milliliters per minute

A Time to First Relapse after Complete Remission, According to Treatment



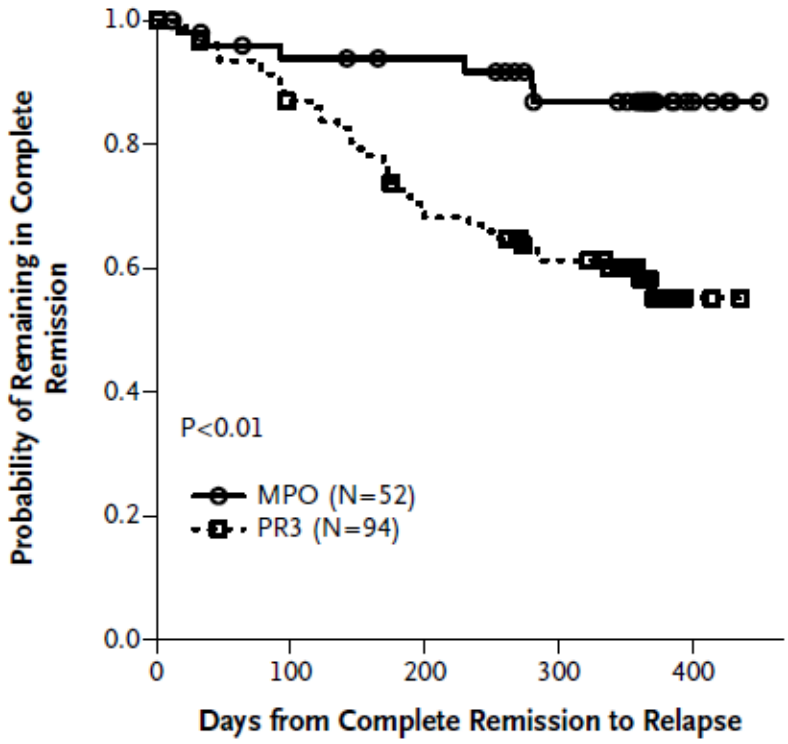
No. at Risk

CYC-AZA	70	61	51	43	3
RTX	76	65	55	45	5

Récidives à 18 mois
(chez les rémissions)
32% (24/76) dans Ritux
29% (20/70) dans cyclo

ANCA et CD19 hauts ne
prédissent pas la récurrence
mais si les deux sont
bas, la récurrence est rare

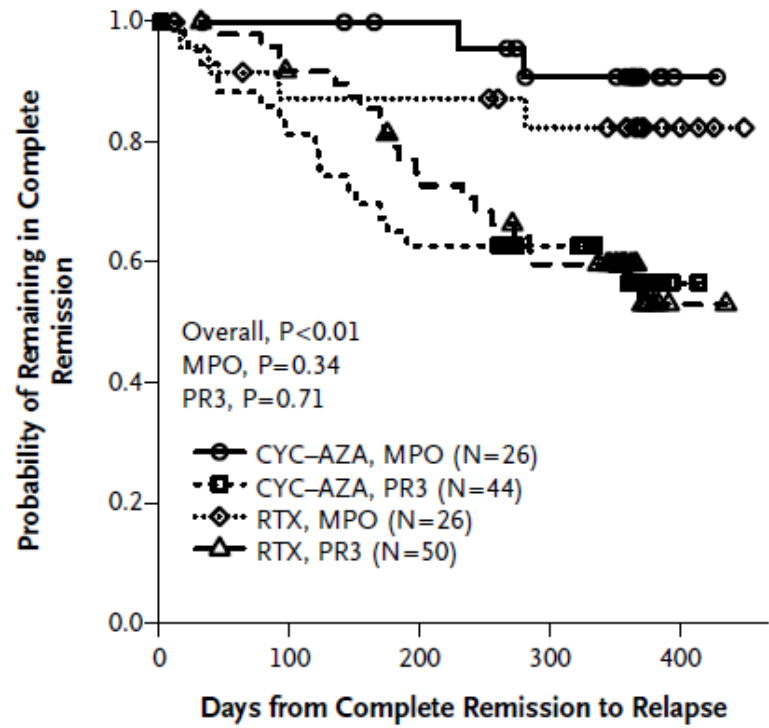
B Time to First Relapse after Complete Remission, According to Baseline Type of ANCA



No. at Risk

MPO	52	46	44	37	5
PR3	94	80	62	52	3

C Time to First Relapse after Complete Remission, According to Treatment and Baseline Type of ANCA



No. at Risk

CYC-AZA, MPO	26	26	24	19	2
CYC-AZA, PR3	44	36	28	25	2
RTX, MPO	26	21	21	18	4
RTX, PR3	50	45	35	28	2

Rituximab (MabThera): bases physiopathologiques

- Anticorps murins humanisés monoclonaux anti-CD20
- Induit une déplétion en lymphocytes B dans le sang et les tissus pendant 6 à 12 mois
- Effet via une induction d'apoptose
- Recommandé dans les lymphomes B et la polyarthrite rhumatoïde

- Corrélation entre activité de la maladie et activation et taux de lymphos B
- CD20 ont une affinité pour les ANCA

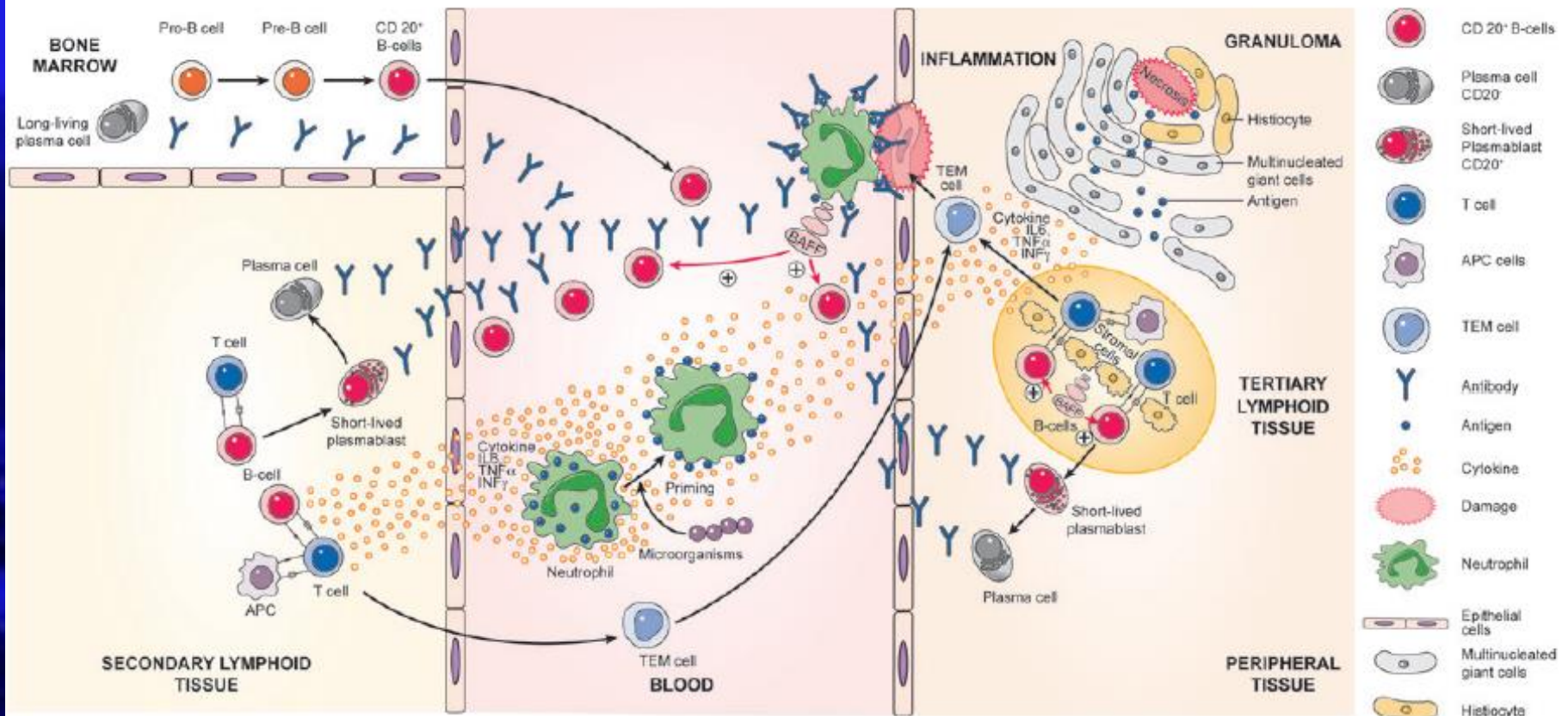
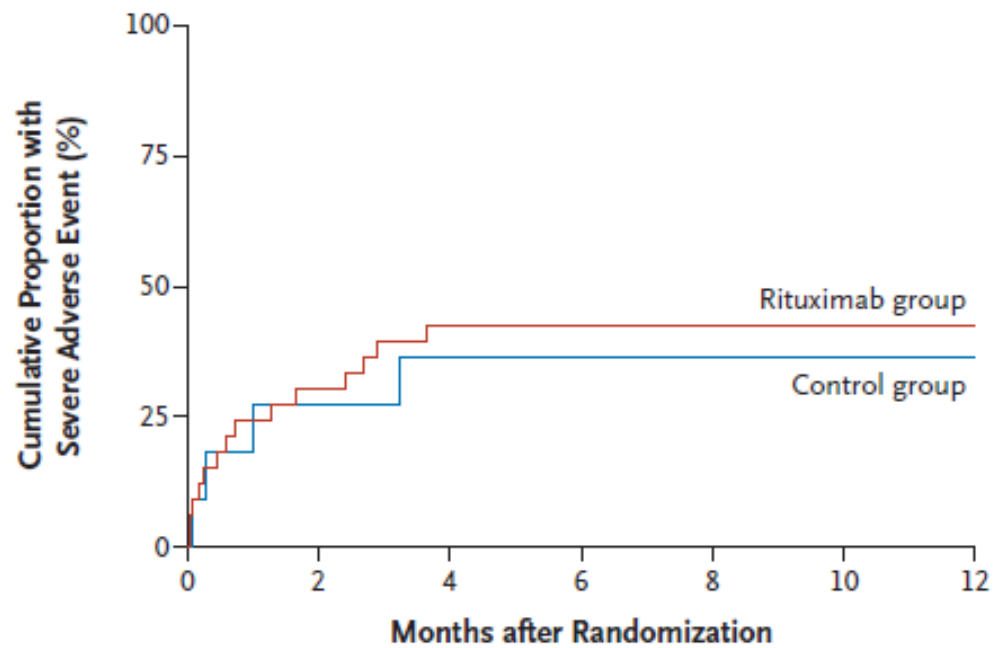


FIGURE 1: Role of B cells in the pathogenesis of AAVs. The interaction between CD20⁺ B cells and T lymphocytes leads to (i) the development of ANCA-producing plasmablasts (CD20⁺) and plasma cells (CD20⁻), (ii) the maturation of T effector memory cells (T_{EM}) and (iii) the production of pro-inflammatory cytokines. The priming of neutrophils is facilitated by the circulating cytokines and by microorganisms including *Staphylococcus aureus*. The primed neutrophils are activated by the binding of ANCA on the surface and together with T_{EM} responsible for vessel inflammation and tissue damage. The activated neutrophils may produce BAFF contributing to further B lymphocyte activation. In the peripheral tissues, a further interaction between B and T cells occurs inside the tertiary lymphoid tissues sites where B cells are more protected compared with the circulation due to stromal cell adhesion molecules and BAFF production.

Safety

Safety RITUXVAS

B First Severe Adverse Event



No. at Risk

Control	11	8	7	7	7	7	7
Rituximab	33	23	19	19	19	19	19

Safety RAVE à 18 mois

Table 2. Adverse Events through 18 Months.*

Variable	Rituximab (N=99)	Cyclophosphamide- Azathioprine (N=98)	Total (N=197)	P Value
Total no. of participant-months	1371.5	1331.9	2703.4	
Adverse events				
Total no. of events	1399	1420	2819	
Participants with ≥ 1 event — no. (%)	98 (99)	98 (100)	196 (99)	>0.99
Events/participant-mo	1.02	1.07	1.04	0.24
Serious adverse events				
Total no. of events	59	63	122	
Participants with ≥ 1 event — no. (%)	42 (42)	37 (38)	79 (40)	0.50
Events/participant-mo	0.04	0.05	0.05	0.63
Deaths — no. (%) †	2 (2)	2 (2)	4 (2)	
Participants with ≥ 1 episode of leukopenia of grade 2 or higher — no. (%)	5 (5)	23 (23)	28 (14)	<0.001
Participants with ≥ 1 episode of infection of grade 3 or higher — no. (%)	12 (12)	11 (11)	23 (12)	>0.99
Pneumonia-related adverse events				
Total no. of events	4	11	15	
Participants with ≥ 1 episode of pneumonia — no. (%)	3 (3)	11 (11)	14 (7)	0.03
Pneumonia-related adverse events/participant-mo	0.0029	0.0083	0.0055	0.08

* Data were censored at time of crossover, initiation of open-label treatment for severe relapse, or a change in treatment according to best medical judgment.

† Deaths that occurred after the date on which data were censored are included when the death was attributable to an adverse event that started before that date (see the Supplementary Appendix for details about deaths).

Safety : étude entre 2006-2013 (1g/4 mois)

Clin J Am Soc Nephrol 9: 736–744, 2014.

Table 4. Patients with ANCA vasculitis undergoing continuous B-cell depletion who died

Deaths	Age (yr)	Gender	Cause
1	72	Woman	COPD exacerbation
2	71	Man	End stage pulmonary fibrosis
3	70	Man	Normal pressure hydrocephalus
4	73	Man	Urolith-induced uroseptic shock
5	53	Man	HCV end stage liver disease
6	87	Man	Heart failure
7	83	Woman	Myocardial infarction
8	83	Woman	Lung cancer
9	90	Woman	Aortic stenosis
10	70	Man	Found dead at home

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HCV, hepatitis C virus.

Adverse Events	n
Infections requiring hospitalization	25
Pulmonary	9
Disease-related hospitalizations	7
Flare	2
Tracheal/subglottic stenosis	5
Hypogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) on RTX	17
Late-onset neutropenia^a	17
Requiring hospitalization	4
Requiring GCSF (filgrastim)	13
Other events requiring hospitalization	52
Renal	6
Cardiac	12
Gastrointestinal	12
Orthopedic	7
Malignancy (bladder cancer)	1
Neuro	5
Miscellaneous	8
Malignancies	2
Melanoma	0
Nonmelanoma skin cancer	ND
Bladder cancer	1
Lung cancer	1
Major infusion reactions^b	1
Delayed	1

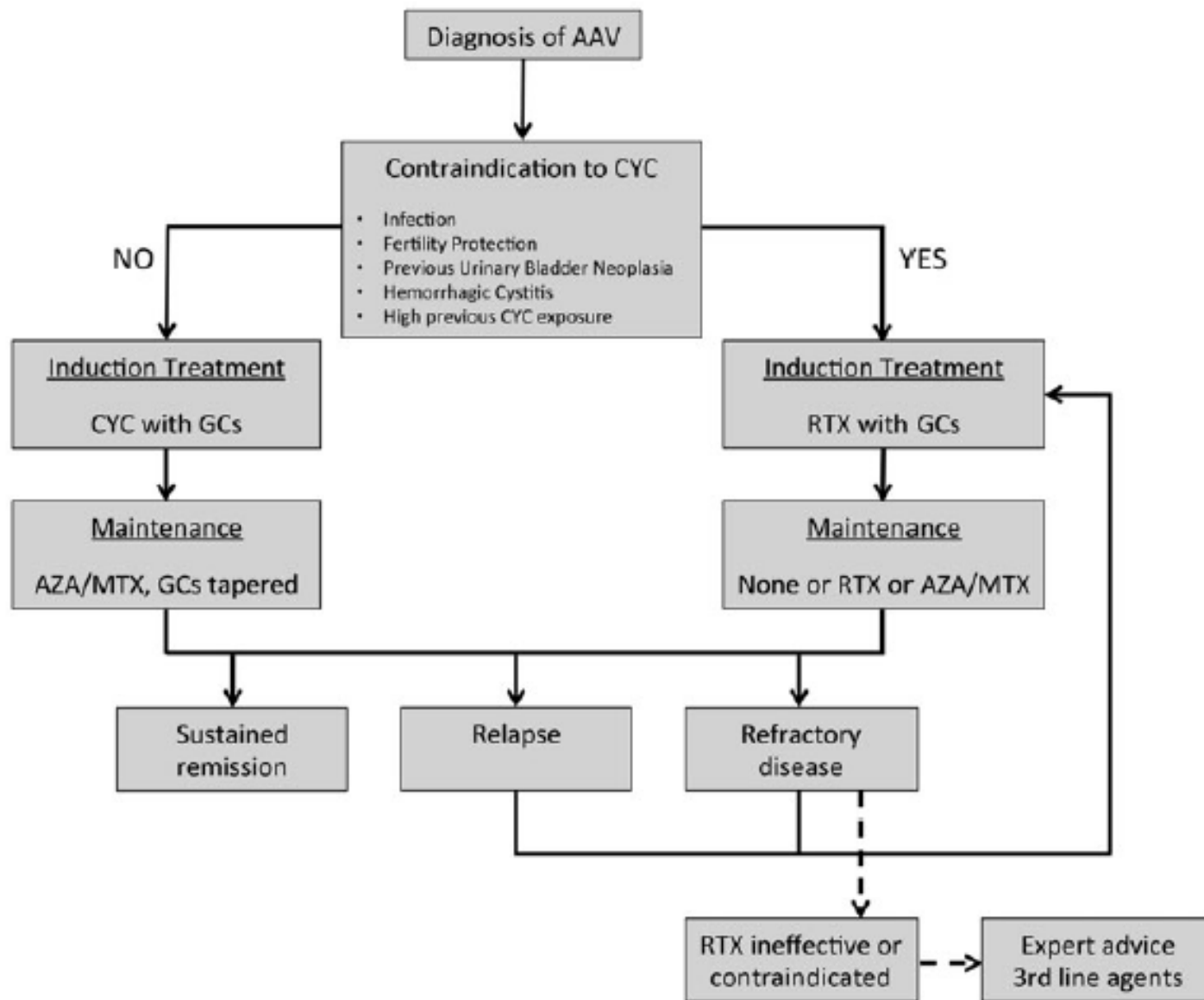
RTX, rituximab; GCSF, granulocyte colony-stimulating factor; ND, not determined.

^aMedian absolute neutrophil count (ANC) nadir=350 cells/mcL.

^bNone acute.

Conclusions

- Rituximab pas inférieur au cyclophosphamide en induction
- Même risque d'ES à "court-moyen terme"
- Probablement meilleure induction pour les récurrences
- Utile en cas de résistance au traitement classique
- Semble promoteur pour le traitement d'entretien
- Au pire, c'est une nouvelle arme thérapeutique...(si endoxan impossible...)
- Récurrences restent fréquentes...
- Compliance



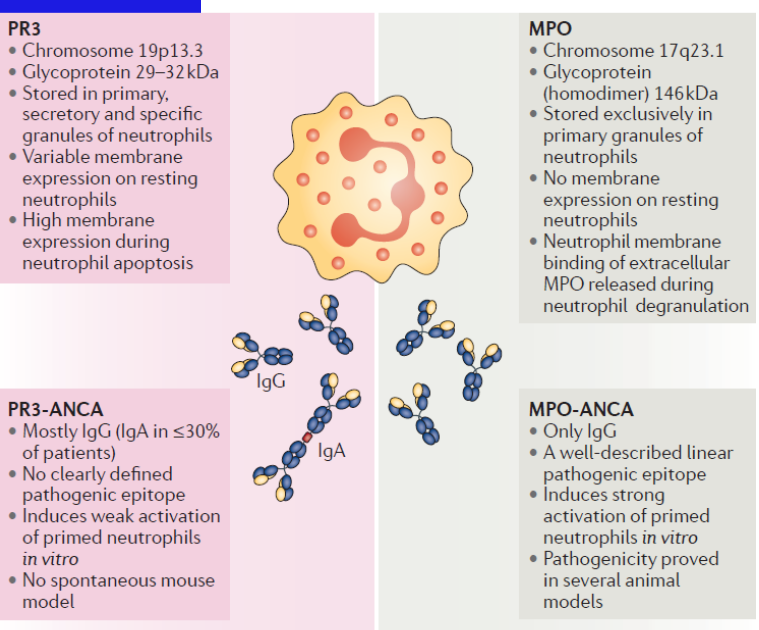


Figure 1 | **Differences between PR3 and MPO and their respective ANCA.** The two main autoantigens targeted in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides are leukocyte proteinase 3 (PR3) and myeloperoxidase (MPO). PR3 is a much smaller glycoprotein than MPO. PR3 expression is variable on the cell surface of resting neutrophils and increases strikingly during neutrophil apoptosis, when it becomes accessible to PR3-ANCA. MPO is released from neutrophils during degranulation, whereupon it binds to the surface of neighbouring neutrophils, becoming accessible to MPO-ANCA.

Table 1 | **Differences between PR3-ANCA vasculitis and MPO-ANCA vasculitis**

Feature	PR3-ANCA vasculitis	MPO-ANCA vasculitis
Epidemiology ^{9,91,145,156}	• Frequent in Northern European and American countries and Australia	• Frequent in Southern Europe and Asia
Usual age at diagnosis ¹⁵³	• 45–55 years	• 60–65 years
Genetic associations ^{87,88}	• <i>HLA-DP</i> • <i>SERPINA1</i> (encoding α 1-antitrypsin) • <i>PRTN3</i> (encoding PR3)	• <i>HLA-DQ</i>
Pathology ^{153–155}	• Granuloma and vasculitis	• Vasculitis and fibrosis
Organ involvement ^{23,92–97}	• Frequent upper airway involvement and lung nodules • High number of organs involved	• Frequent renal involvement and pulmonary fibrosis
Prognosis ^{14,87,109,115–117,137–139}	• Increased risk of relapse	• Increased rate of initial treatment failure • Increased long-term risk of end-stage renal disease ^{145,146,149,150}
Response to therapy ^{97,135}	• Rituximab superior to cyclophosphamide for remission induction • PR3-ANCA titre might guide therapy after rituximab	• Similar response to rituximab and cyclophosphamide

Rituximab for the Treatment of Relapses in ANCA-associated Vasculitis

Milošlavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS,
Kallenberg CGM, St. Clair EW, Tchao NK, Viviano L, Ding L, Ikle D, Villarreal M,
Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach
PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, and Stone JH
for the RAVE-ITN Research Group.

- Ritux à la même dose
- Solumédrol selon choix du clinicien
- Medrol 1 mg/kg/j puis diminution sur 5,5 mois
- Même critère que RAVE, suivi de 12 mois après inclusion

- 26 patients traités (15 Ritux, 11 cyclo) (5 récidivants non traités, 12 récidivants avant 6 mois), 81% de PR-3
- ANCA et lymphos montent chez ces patients (mais aussi chez 2/3 de ceux qui ne récidivent pas)
- Récidive à 319 et 381 jours après randomisation (pour Cyclo et Ritux)
- Score BVAS généralement plus bas (5,3)
- Même taux de succès que dans RAVE
- Globalement, mêmes ES, risque haut de récurrence

Long-Term Maintenance Therapy Using Rituximab-Induced Continuous B-Cell Depletion in Patients with ANCA Vasculitis

William F. Pendergraft III,^{*†‡} Frank B. Cortazar,[§] Julia Wenger,[†] Andrew P. Murphy,^{†‡} Eugene P. Rhee,[†] Karen A. Laliberte,^{†‡} and John L. Niles^{†‡}

Clin J Am Soc Nephrol 9: 736–744, 2014.

Table 1. Baseline characteristics of ANCA vasculitis patients undergoing continuous B-cell depletion

Characteristics	Total	MPO-ANCA	PR3-ANCA	P Value
Number of patients	172	98	74	
Age, mean ± SD ^a	60 ± 16	61 ± 15	57 ± 16	0.07
Women, n (%)	95 (55)	61 (62)	34 (46)	0.04 ^b
Organ involvement				
Constitutional signs/symptoms, n (%)	81 (47)	37 (38)	44 (60)	0.006 ^b
Cutaneous involvement, n (%)	17 (10)	9 (9)	8 (11)	0.80
Mucous membranes and eyes, n (%)	15 (9)	6 (6)	9 (12)	0.18
Ear, nose, and/or throat, n (%)	99 (58)	43 (44)	56 (76)	<0.001 ^b
Lung involvement, n (%)	75 (44)	41 (42)	34 (46)	0.64
Kidney involvement, n (%)	106 (62)	61 (62)	45 (61)	0.88
Neurologic involvement, n (%)	8 (5)	4 (4)	4 (5)	0.73
Entry creatinine (mg/dl), median (IQR)	1.3 (1.0–2.1)	1.5 (1.0–2.3)	1.2 (1.0–1.9)	0.10

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)–Wegener’s Granulomatosis (WG) items represent those items at the time of initial patient evaluations. MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3; IQR, interquartile range.

^aAge at diagnosis.

^bSignificant at $P < 0.05$.

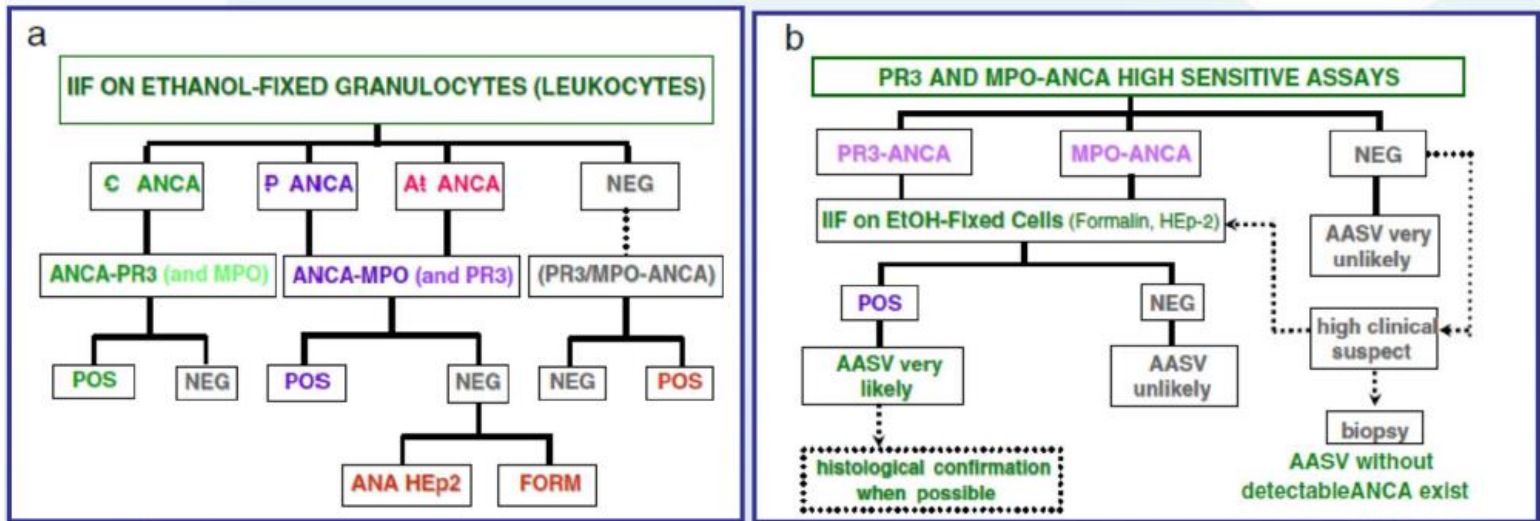


Fig. 4. a) Algorithm for ANCA-testing according to the guidelines. b) Alternative algorithm for ANCA-testing using PR3 and MPO-ANCA high sensitive assays as screening tests.

NB : avec cet algorithme, pas de détection de pathologies autres que Vasculaites !!!

Réfractaires: rituximab

- Pas d'étude randomisée
- 50 à 100% de rémission avec Ritux selon les études
- Plus grosse cohorte anglaise de 65 patients

75% de rémission totale

57% de récidence

deuxième cure efficace