

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



PLACE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DES VASCULARITES A ANCA : ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur NARJISS ANOUAR
née le 15 Octobre 1981 à Meknès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : NEPHROLOGIE**

**Sous la direction de :
Docteur STANISLAS FAGUER**

Juin 2013

PLAN

I- INTRODUCTION.....	2
II- PATIENTS ET METHODES	8
a. Schéma de l'étude.....	9
b. Critères d'inclusion.....	9
c. Critères d'exclusion	10
d. Définitions.....	10
e. Critères d'évaluation	11
f. Statistiques	13
III- RESULTATS	14
a. Caractéristiques des patients	15
b. Histoire de la vascularite avant l'utilisation du Rituximab	15
c. Caractéristiques de la poussée de vascularite ayant nécessité l'utilisation du Rituximab.....	17
d. Evolution de la vascularite après l'utilisation du Rituximab	20
e. Effets indésirables.....	23
IV- DISCUSSION	25
a. Indications du Rituximab dans le traitement des vascularites à ANCA ...	26
b. Efficacité du Rituximab dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA.....	27
c. Efficacité du Rituximab dans le traitement d'entretien des vascularites à ANCA.....	30
d. Tolérance du traitement par Rituximab des vascularites à ANCA.....	31
V- CONCLUSION	34
VI- BIBLIOGRAPHIE.....	36

INTRODUCTION

Les vascularites nécrosantes pauci-immunes sont caractérisés par une inflammation et une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre (1). On distingue classiquement trois formes cliniques : la granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement dénommée granulomatose de Wegener, la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg et Strauss (SCS). La distinction est faite sur les données cliniques et histologiques.

La vascularite peut toucher d'emblée ou successivement plusieurs organes mais des formes limitées (en particulier aux reins) sont parfois identifiées. Les rechutes, lorsqu'elles interviennent, peuvent être limitées ou systémiques et toucher des organes épargnés lors de la première poussée.

Les vascularites pauci-immunes se manifestent par des atteintes rénales, pulmonaires, ORL, oculaires, cutanées, articulaires, neurologiques (centrales ou périphériques) ou digestives. La symptomatologie est d'intensité et de rapidité variable. Classiquement, l'atteinte rénale est une glomérulonéphrite rapidement progressive ou GNRP (hématurie microscopique, protéinurie glomérulaire d'intensité modérée, insuffisance rénale progressant en quelques semaines, hypertension artérielle inconstante) et la biopsie montre une vascularite nécrosante des capillaires glomérulaires sans dépôts de complément ou d'immunoglobuline en immunofluorescence. Histologiquement, la présence de granulomes interstitiels agressifs oriente le diagnostic nosologique vers une granulomatose avec polyangéite. Toutefois, l'absence de granulome n'élimine pas formellement le diagnostic de GPA (2). Les vascularites pauci-immunes évoluant par poussées, il n'est pas rare d'observer des lésions d'âges différents à la biopsie rénale : prolifération cellulaire extra-capillaire et nécrose fibrinoïde (lésions aiguës), fibrose interstitielle, atrophie tubulaire et glomérulosclérose (lésions chroniques) (3). L'histologie rénale, lors de la présentation initiale, montre souvent des lésions plus

modérées et chroniques dans la PAM que dans la GPA (4), avec des traces de poussées successives infra-cliniques dans le premier cas (3).

La présence d'anticorps circulants anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) est identifiée par immunofluorescence indirecte (IFI) chez 90 % des patients présentant une vascularite nécrosante pauci-immune. L'IFI associée à une technique d'ELISA permettent de caractériser l'épitope reconnu par les ANCA : ANCA de type anti-myéloperoxydase (MPO) classiquement périnucléaires (p-ANCA) et associés à la polyangéite microscopique, et ANCA de type anti-protéinase 3 (PR3) classiquement cytoplasmiques (c-ANCA) et associés aux granulomatose avec polyangéite. Bien que de nombreux antigènes cibles aient été caractérisés (5), seuls les ANCA anti-MPO et anti-PR3 ont actuellement une pertinence clinique. La pathogénicité directe des ANCA anti-MPO a été démontrée dans un modèle murin de glomérulonéphrite nécrosante secondaire à un transfert passif d'anticorps anti-MPO humain (6). C'est l'activation initiale des polynucléaires neutrophiles par les ANCA qui induit la libération de dérivés oxygénés et les lésions endothéliales caractéristiques de la maladie (7, 8).

Les premiers symptômes des vascularites sont souvent non spécifiques, et c'est leur association qui doit amener à suspecter le diagnostic. La confirmation diagnostique repose avant tout sur la biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint. Toutefois, dans certains cas, et en l'absence de preuve histologique, la présence dans le sérum d'ANCA peut être suffisante pour porter le diagnostic et initier le traitement (2). On notera que la présence d'ANCA n'est pas synonyme de vascularite pauci-immune et qu'ils peuvent par exemple être identifiés chez environ 10 à 20 % des patients présentant une endocardite infectieuse (9).

Sans traitement, le pronostic vital et rénal des patients atteints de vascularites à ANCA est globalement mauvais. Depuis une vingtaine d'année, différents

protocoles de recherche ont tenté de définir la meilleure approche thérapeutique. Classiquement, celle-ci repose sur un traitement d'induction (3 à 6 mois) suivi d'un traitement d'entretien de 12 à 18 mois. Le traitement d'induction repose sur l'association de stéroïdes (en commençant à la dose de 1 mg/kg/jour) et de cyclophosphamide (par voie veineuse, à raison de 6 injections de 500 à 700 mg/m² séparées par 2 à 3 semaines d'intervalle), et a pour objectif d'obtenir une rémission de la maladie (10, 11, 12). Si des signes cliniques d'activité de la vascularite persistent (hématurie, protéinurie de haut rang, nodules pulmonaires, signes ORL, uvéites...), une biopsie de l'organe atteint peut être proposée au 3^{ème} mois de traitement afin de confirmer l'activité et proposer une intensification du traitement. Le Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) peut alors être proposé en sauvetage (13). En cas d'atteinte rénale sévère (14) ou d'hémorragie intra-alvéolaire (15), l'utilisation des échanges plasmatiques est recommandée.

Le recours aux bolus intraveineux de stéroïdes (10 mg/kg/j pendant 3 jours) à la phase initiale de ces formes sévères reste à préciser (2).

Le traitement d'entretien repose sur l'association de stéroïdes à dose décroissante (arrêt en 12 à 18 mois) et d'azathioprine (16). L'utilisation du Mycophenolate mofétil n'est pas recommandée en première intention (17). Dans des formes limitée ou réfractaire, sans insuffisance rénale, l'utilisation du Méthotrexate et des Immunoglobulines intraveineuses peut être discutée (18, 19).

En l'absence de traitement immunosuppresseur, la mortalité des vascularites à ANCA est de l'ordre de 80 % à 2 ans (20). Actuellement, l'utilisation des traitements immunosuppresseurs permet d'obtenir une survie de près de 80 % à un an et 75 % à cinq ans (21, 22). Malgré un traitement d'entretien bien conduit, environ la moitié des patients traités pour une première poussée de vascularite à ANCA vont rechuter (17).

Les rechutes et les formes réfractaires des vascularites requièrent l'utilisation souvent répétée des traitements standards (cyclophosphamide, azathioprine, stéroïdes), exposant les patients aux effets secondaires inhérents aux fortes doses cumulées (infertilité, diabète, pathologies cardio-vasculaires, cytopénie, infections et cancers...). Ces dernières années, le Rituximab a émergé comme une nouvelle possibilité dans l'arsenal thérapeutique. Plusieurs études rétrospectives ont suggéré une efficacité de cet anticorps monoclonal dans les formes réfractaires de vascularite à ANCA (13, 23, 24). Deux études randomisées, en double aveugle, comparant le Rituximab au cyclophosphamide ont récemment montré que dans le groupe de patients ayant reçu du Rituximab, le taux de réponse était équivalent et la fréquence d'effets indésirables graves similaire à ce qui était observé dans le groupe traité par cyclophosphamide (25, 26). Le taux de réponse en cas d'utilisation du Rituximab pour rechute de la vascularite semblait en revanche meilleur. Les résultats préliminaires de l'étude contrôlée et randomisée MAINRITSAN, qui visait à comparer le Rituximab et l'azathioprine dans le traitement d'entretien des vascularites à ANCA, suggèrent quant à eux que le nombre de rechute serait nettement diminué dans le groupe de patients ayant reçu du Rituximab (Loïc Guillevin, communication personnelle).

Nous rapportons ici les données de 26 patients traités par Rituximab dans le traitement d'induction d'une vascularite à ANCA en première poussée, en rechute ou réfractaire au traitement de référence. Chez quatre d'entre eux, le Rituximab a également été proposé en traitement d'entretien.

Les objectifs de ce travail rétrospectif et multicentrique étaient les suivants:

- (1) Evaluer les indications actuelles d'utilisation du Rituximab dans le traitement des vascularites à ANCA (évaluation des pratiques),
- (2) Evaluer la sensibilité des vascularites à ANCA au Rituximab,

(3) Evaluer la tolérance de ce traitement chez des patients non présélectionnés.

PATIENTS ET METHODES

a- Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, descriptive, ayant inclus tous les patients suivis pour une polyangéite microscopique ou pour une granulomatose avec polyangéite et ANCA circulants, dans les services de Néphrologie des CHU de Toulouse (Pr Pourrat et Pr Chauveau, Dr Ribes, Dr Huart), Nantes (Pr Fakhouri, Dr Touzot) et Tenon (AP-HP, Pr Ronco, Pr Plaisier, Dr Cartery) et ayant reçu du Rituximab pour cette indication entre 2004 et 2012. L'étude a été conduite en accord avec la Déclaration d'Helsinki.

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une grille standardisée incluant les caractéristiques démographiques des patients, l'histoire de la vascularite et sa durée d'évolution, le nombre de poussées antérieures ainsi que les traitements utilisés et les signes d'activité de la maladie au moment de l'adjonction du Rituximab. L'évolution des patients a été évaluée à 1, 3, 6 et 12 mois après le début du traitement par Rituximab et les effets secondaires ont été comptabilisés sur une durée d'une année après le début du traitement par Rituximab. La déplétion et la reconstitution des lymphocytes B a été évaluée par le dosage par cytométrie en flux des lymphocytes CD19+ circulants. La recherche des ANCA a été réalisée par IFI et la recherche d'anti-PR3 ou d'anti MPO par ELISA.

Dans cette étude, seule la première utilisation du Rituximab est détaillée, le nombre de rechutes ultérieures et leur traitement sont précisés de manière concise.

b- Critères d'inclusion

- Patients de plus de 18 ans
- Vascularite des petits vaisseaux avec présence d'ANCA circulants (GPA ou PAM), selon les critères de Chappell Hill (27) de l'American College of Rheumatology

- Traitement de la vascularite par Rituximab entre janvier 2004 et juillet 2012.

c- Critères d'exclusion

- Traitement par Rituximab pour une autre raison que la vascularite (lymphome...)
- Vascularite secondaire à un cancer ou à une hémopathie, à une maladie immunologique (LED, cryoglobulinémie, polyarthrite rhumatoïde) ou à une infection (endocardite, tuberculose)
- Syndrome de Churg et Strauss, en l'absence de données disponibles concernant l'utilisation du Rituximab dans cette indication.

d- Définitions

Les manifestations extra-rénales ont été colligées selon un répertoire standardisé : signes généraux (myalgies, arthralgies, fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, perte de poids ≥ 2 kg), atteinte cutanée (purpura, ulcère), atteinte pulmonaire (hémoptysie, hémorragie intra-alvéolaire, nodules pulmonaires et/ou excavations, infiltrats pulmonaires fixés, insuffisance respiratoire), atteinte ORL (sinusite, rhinite croûteuse ou sanglante, sténose sous-glottique, surdité, otite), atteinte cardiaque (valvulopathie, péricardite, cardiomyopathie), atteinte digestive (péritonite, rectorragies), atteinte neurologique (neuropathie périphérique, multinévrite, AVC, crises convulsives).

A partir de ces données initiales, la maladie responsable de la vascularite associée aux ANCA est définie : granulomatose avec polyangéite (GPA) ou polyangéite microscopique (PAM) :

- Le diagnostic de granulomatose avec polyangéite est établi conformément aux critères retenus par l'ACR, donc en présence d'au moins deux des manifestations suivantes : inflammation nasale ou buccale (ulcérations buccales douloureuses ou non, ou écoulement nasal purulent ou sanglant), anomalies radiographiques pulmonaires (nodules ou infiltrat fixé ou excavations pulmonaires), anomalies du sédiment urinaire (hématurie microscopique ou cylindres hématiques), inflammation granulomateuse histologique (artérielle ou péri-vasculaire) (28).
- La polyangéite microscopique est définie dans la classification de Chapel Hill comme une vascularite nécrosante atteignant les vaisseaux de petit calibre avec peu ou pas de dépôts immuns (capillaires, veinules, et artérioles), associée fréquemment à une glomérulonéphrite nécrosante ou une capillarite pulmonaire (1).

La spécificité des ANCA n'a pas été utilisée comme critère diagnostique pour distinguer la forme de vascularite à ANCA.

e- Critères d'évaluation

- La résistance au traitement est jugée un à trois mois après le début du traitement. Elle est définie par le déclin progressif de la fonction rénale avec persistance d'un sédiment urinaire actif (hématurie), ou l'apparition ou la persistance de manifestations extra-rénales de la vascularite malgré le traitement immunosuppresseur.
- La rémission est définie par la stabilisation ou l'amélioration de la fonction rénale, reflétée par la créatininémie et la négativation de l'hématurie, et la disparition des signes extra-rénaux pendant au moins un mois.

- La rechute est définie comme la réapparition de signes ou symptômes de la vascularite : 1/ augmentation rapide de la créatininémie accompagnée d'hématurie et/ou de cylindres hématiques, 2/ nouvelle biopsie rénale démontrant des lésions nécrosantes ou des « croissants actifs », 3/ hémoptysie, hémorragie pulmonaire/alvéolaire, apparition ou expansion de nodules pulmonaires sans infection, 4/ vascularite des voies respiratoires ou intestinales démontrée par endoscopie et biopsie, 5/ iridocyclite, ou uvéite, 6/ nouvelle multinévrite, 7/ vascularite nécrosante démontrée par biopsie de n'importe quel organe.
- La survie du patient est enregistrée au cours du suivi. Le délai et la cause du décès sont renseignés.
- L'évolution de la fonction rénale est évaluée par la surveillance de la créatinine plasmatique et l'estimation du DFG selon la formule du MDRD simplifié (29) à 1, 3, 6, 12 mois. Chez les patients hémodialysés d'emblée, la possibilité d'interrompre l'épuration extra-rénale est évaluée régulièrement. La survie rénale est définie par l'absence d'initiation de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale, ou la possibilité de cesser un traitement de suppléance rénale pendant plus de 3 mois.
- La négativation des ANCA est définie par un taux normal d'anticorps anti-PR3 ou d'anticorps anti-MPO quantifiés en technique ELISA. La négativation des ANCA n'était pas un critère de réponse complète.
- Les complications induites par le traitement immunosuppresseur ont été revues et détaillées. Toutes les infections conduisant à une hospitalisation ont été colligées: infections bactériennes, fongiques, parasitaires, ou virales. Les autres effets indésirables pris en compte incluaient une

neutropénie profonde (polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$), une hémopathie, un cancer (de novo ou récidive) et le décès.

f- Statistiques

Les variables continues sont exprimées sous forme de médianes, associées de leurs extrêmes. Les variables qualitatives sont caractérisées par des pourcentages. L'analyse univariée utilise le test exact de Fisher pour comparer 2 variables qualitatives, ou le test de student ou Wilcoxon Rank-sum pour comparer une variable quantitative avec une variable qualitative, lorsque les conditions d'application du test de Student ne sont pas respectées (homogénéité de la variance entre les groupes et distribution normale de la variable quantitative dans chaque groupe). L'ensemble des données ont été analysés à partir du logiciel STATA® (version 11).

RESULTATS

a- Caractéristiques des patients

Vingt six patients répondaient aux critères d'inclusion de cette étude (18 hommes, 8 femmes ; sexe ratio 2.25). Dix-neuf patients étaient suivis à Toulouse, quatre à Paris et trois à Nantes. L'âge médian des patients au diagnostic était de 62 ans [18 – 78]. La vascularite répondait aux critères diagnostic d'une granulomatose avec polyangéite chez 15 patients (58%) et d'une polyangéite microscopique chez 11 (42 %). En immunofluorescence indirecte, tous les patients présentaient des ANCA, de type anti-PR3 chez l'ensemble des GPA et de type anti-MPO chez l'ensemble des PAM. Le tableau 1 résume les caractéristiques cliniques et biologiques des patients.

b- Histoire de la vascularite avant l'utilisation du Rituximab

Une ou plusieurs poussées antérieures de vascularite étaient rapportées chez vingt patients (77%): une poussée chez dix patients, deux poussées chez huit, trois poussées chez un et quatre poussées chez un patient. Les atteintes d'organes identifiées au cours de ces poussées sont résumées dans le tableau 1. Brièvement, tous les patients ont présentés au moins un épisode de glomérulonéphrite rapidement progressive, quatre ayant bénéficié d'hémodialyse, transitoirement (n=2) ou de manière pérenne (n=2). Une biopsie rénale était disponible chez onze patients. Celle-ci montrait une atteinte granulomateuse chez quatre patients. Quatre-vingt dix pour cent des patients présentaient une atteinte extra-rénale : pulmonaire (n=12), articulaire (n=9), de la sphère ORL (n=9), du système nerveux périphérique (n=1) ou digestive (n=1) (46%, 34%, 34%, 4%, 4%). L'atteinte pulmonaire était une hémorragie intra-alvéolaire chez huit individus et une atteinte nodulaire chez cinq patients. Aucun patient ne présentait de localisation cardiaque ou cutanée. Le traitement reçu pour ces différentes poussées associait du cyclophosphamide par voie intraveineuse (n= 18) ou par voie orale (n=5), de

l'azathioprine (n=12), du mycophenolate mofetil (MMF, n=8) ou des Immunoglobulines Intraveineuses (IgIV, n=1). Lorsqu'elle était renseignée, la dose cumulée de cyclophosphamide reçue était en moyenne de 14 g (2.4 – 50 g). Onze patients ont bénéficié de plasmaphérèses. Les vingt patients ont reçu un traitement par stéroïdes au long cours (> 1 an).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de 26 patients avec une vascularite à ANCA avant un traitement par Rituximab.

Patients (n)	26
Age (années)	62 [18-78]
Genre (homme/femme)	18/8
Type de la vascularite (GPA/PAM, n (%))	15/11 (58/42)
Poussées antérieures	
- Oui/non (n)	20/6
- Nombre de poussées 1, 2, 3, 4 (n)	10/8/1/1
Atteintes d'organes (n (%))	
- Rein	
- Poumon	20 (77)
- Tube digestif	12 (46)
- Articulations	1 (4)
- ORL/ ophtalmo	9 (34)
- SN	9 (34)
Traitements des poussées antérieures (n (%))	1 (4)
- Cyclophosphamide	
- Azathioprine	18 (69)
- Mycophénolate mofétil	12 (46)
- Methotrexate	8 (31)
- IgIV	0
Statut de la vascularite avant l'utilisation du Rituximab (n (%))	1 (4)
- Rémission complète	
- Rémission partielle	11 (42)
- Vascularite réfractaire, n (%)	7 (27)
	2 (8)
Débit de filtration glomérulaire, ml/min (moyenne, écart-type)	44 ± 25

Une rémission complète avait pu être obtenue chez 11 patients (42%) et une rémission partielle chez 7 patients (27%). Parmi ces vingt patients, 38 % ont eu au moins une fois un dosage d'ANCA négatif (anti-MPO n=4, anti-PR3 n=6). Chez deux patients, la vascularite était considérée comme réfractaire au traitement par cyclophosphamide lors de l'introduction du Rituximab.

Au dernier bilan disponible avant la poussée nécessitant l'utilisation du Rituximab, le débit de filtration glomérulaire (DFG) moyen des 26 individus était de 44 ± 25 ml/min (0-93). Deux patients étaient pris en charge en hémodialyse chronique. De manière concomitante, le rapport protéinurie/créatininurie était en moyenne de 0,66g/g et une hématurie était présente chez 50 % des patients. Treize patients (50 %) recevaient un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine.

c- Caractéristiques de la poussée de vascularite ayant nécessité l'utilisation de Rituximab

L'âge médian des patients lors de l'utilisation du Rituximab est de 63 ans [29 - 83]. Chez 6 patients (23 %), le Rituximab a été donné dès la première poussée de la maladie. Chez les vingt autres patients, la poussée est intervenue alors qu'un traitement immunosuppresseurs était en cours : stéroïdes seuls (n=3), stéroïdes et cyclophosphamide (n=4), stéroïdes et azathioprine (n= 1), azathioprine seul (n=1), MMF seul (n=4). Trois patients recevaient également des IgIV. Chez sept patients, tout traitement immunosuppresseur avait été stoppé depuis $10,8 \pm 16,4$ mois en moyenne (1-48 mois).

La recherche d'ANCA était positive chez la totalité des patients au moment du diagnostic de poussée de la vascularite. Parmi les 24 patients non dialysés avant la poussée, 22 (92 %) avaient une insuffisance rénale sévère avec une créatinine plasmatique moyenne à $338 \pm 282 \mu\text{mol/l}$ et un DFG médian de 25 ml/min. La protéinurie s'élevait en moyenne à 1,28 g/g et une hématurie était présente chez tous les patients testés (20 patients). Six patients ont requis une épuration extra-rénale en urgence. Douze patients (46 %) présentaient une atteinte pulmonaire (hémorragie intra-alvéolaire n=8, nodules n=4), huit une atteinte ORL, six une atteinte articulaire, trois une atteinte neurologique périphérique et trois une atteinte digestive. Chez sept patients (27 %), la poussée était limitée à un seul organe.

Le schéma des injections de Rituximab était variable selon les patients. Douze patients (46 %) ont reçus quatre perfusions de 375mg/m² séparées chacune d'une semaine et huit patients (31 %) ont reçus deux perfusions d'1 gramme séparées de deux semaines. Six patients ont bénéficiés d'autres protocoles détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la vascularite à ANCA lors de la poussée ayant motivée l'utilisation de Rituximab. *MMF*, mycophenolate mofetil ; *IgIV*, Immunoglobulines Intraveineuses.

Patients (n)	26
Age (années)	63 [29-83]
Traitement immunosuppresseur en cours lors de la poussée (n (%))	
- Corticoïdes	8 (31)
- Cyclophosphamide	4 (15)
- MMF	4 (15)
- Azathioprine	2 (8)
- IgIV	3 (11)
Atteintes d'organes (n (%))	
- Rein	
o Protéinurie (moyenne)	22 (85)
o Hématurie	1.28 ± 1,26
o Hémodialyse	20 (77)
- Poumon	8 (31)
- ORL/ophtalmologique	
- Articulaire	12 (46)
- SN	8 (31)
- Tube digestif	6 (23)
Traitement d'induction (n (%))	3 (11)
- Corticoïdes	3 (11)
- Cyclophosphamide	
- Plasmaphérèse	
- Rituximab n (%)	26 (100)
- 4 perfusions de 375mg/m ² à une semaine d'intervalle	10 (38)
- 2 perfusions de 375mg/m ² à une semaine d'intervalle	8 (31)
- 1 perfusion de 375mg/m ²	12 (46)
- 4 perfusions de 1 gramme à 2 semaines d'intervalle	2 (8)
- 2 perfusions de 1 gramme à 2 semaines d'intervalle	1 (4)
	3 (11)
	8 (31)
Traitement d'entretien (n (%))	
- Rituximab	4 (15)
- Azathioprine	11 (42)

- MMF	4 (15)
- Corticoïdes	26 (100)
Rechutes après Rituximab (n (%))	
- 1 rechute	8 (30)
- 2 rechutes	4
- 3 rechutes	2
	2

Tous les patients ont également reçus une corticothérapie, sous forme de bolus intraveineux chez 12 patients (46 %). Dix patients ont reçu du Cyclophosphamide en intraveineux (dose cumulée 0.6 à 5.3 grammes) et six patients (31 %) ont bénéficiés de plasmaphérèses. Le traitement d'entretien a associé une corticothérapie (n=26) ainsi qu'un traitement d'épargne de la corticothérapie chez 19 individus : Rituximab à la dose de 375mg/m² tous les quatre mois (n=4, 19 %), Azathioprine (n=11, 42%) ou MMF (n=4, 15 %). Vingt-deux patients (85 %) ont reçu un traitement prophylactique de la Pneumocystose par triméthoprine-sulfaméthoxazole.

d - Evolution de la vascularite après l'utilisation du Rituximab

Les données permettant de juger de l'efficacité et de la tolérance du Rituximab sont résumées dans le tableau 3. L'utilisation du Rituximab s'est accompagnée d'une disparition complète des lymphocytes B CD19+ à 3 mois chez les douze patients testés de manière itérative. Les ANCA se sont normalisés chez sept patients (anti-PR3 n=5, anti-MPO n=2). Une hypogammaglobulinémie (< 5 g/l) est identifiée à 1 mois du Rituximab chez sept patients sur les 12 testés (58 %), chez 4/11 (36 %) à 3 mois, 1/7 (14 %) à 6 mois et 0/9 à 12 mois.

En dehors des deux patients déjà au stade 5 de la maladie rénale chronique avant l'utilisation du Rituximab, six patients ont du être hémodialysé à l'initiation du

traitement, deux étant secondairement sevrés. Après un suivi médian de 21.5 mois [0 – 72], cinq patients ont du bénéficier d'une prise en charge en hémodialyse chronique (quatre d'emblé et un à deux mois du début de la poussée). Quatre des sept patients dialysés ont pu être transplantés, aucun cas de récurrence de la vascularite sur le greffon n'a pu être identifié.

Tableau 3 : Evolution des paramètres biologiques après utilisation du Rituximab chez 26 patients présentant une poussée de vascularite à ANCA.

L'hypogammaglobulinémie était définie par un taux de gammaglobuline inférieur à 5 g/l. # non significatif (M1 vs. M12).

Disparition des lymphocytes B CD19+ circulants (n (%))	
- M1	12/19 (63)
- M3	12/12 (100)
- M6	10/12 (83)
- M12	6/8 (75)
Hypogammaglobulinémie (n (%))	
- M1	7/12 (58)
- M3	4/11 (36)
- M6	1/7 (14)
- M12	0/9
Débit de filtration glomérulaire (mL/min, moyenne ± écart-type)	
- M1	30 ± 26
- M3	29 ± 25
- M6	30 ± 30
- M12	20 ± 18 [#]
Protéinurie (g/g, moyenne)	
- M1	1,33
- M3	1,22
- M6	0,58
- M12	0,6
Hématurie (n (%))	
- M1	12 (46)
- M3	5 (19)
- M6	6 (23)
- M12	3 (11)
Négativation des ANCA	
- M1	4/22 (18)
- M3	5/16 (31)
- M6	6/15 (40)
- M12	2/12 (16)

Une rémission complète a été obtenue chez 16 patients (62 %) avec un délai médian après la première perfusion de Rituximab de 4 mois [2 - 8], et une rémission partielle chez 7 patients (27 %). Trois patients avaient un suivi inférieur à 1 mois au moment de l'élaboration de ce manuscrit. Le taux de rémission complète dans les groupes 375 mg/m² et 1g dose totale étaient comparables (4/8 vs. 3/12, p=NS). Huit patients (31 %) ont présenté au moins une rechute avec un délai médian de 13.5 mois [4 – 46]. Sept patients ont été retraités par Rituximab et stéroïdes, quatre on pu atteindre la rémission complète. A l'exception d'un patient ayant rechuté à 4.5 mois d'une perfusion de Rituximab malgré l'utilisation de stéroïdes au long cours (perfusion d'entretien prévue à M4 mais non réalisée), aucun patient ayant reçu du Rituximab en entretien n'a rechuté.

Sur le plan immunologique, la négativation des ANCA circulants (anti-MPO ou anti-PR3) a été effective chez 31 à 40 % des patients entre 3 et 6 mois après l'utilisation du Rituximab.

e- Effets indésirables

Les perfusions de Rituximab ont toutes été parfaitement tolérées et aucun évènement anaphylactoïde n'a été rapporté. Dans les 12 mois suivant l'utilisation du Rituximab, neuf patients ont présentés une infection bactérienne ne nécessitant pas une hospitalisation en réanimation (35 %), deux une infection virale à *HHV8* et *VHA* (8 %) et un une infection mycotique à *Pneumocystis Carinii* (4 %). Quatre patients (15 %) ont développés un cancer : carcinome basocellulaire d'évolution favorable après traitement chirurgical (n=2), sarcome de Kaposi associée à une infection à *HHV8* (n=1) et adénocarcinome bronchique (n=1). Une neutropénie fébrile d'évolution favorable apparaissant plus d'un mois après l'initiation du Rituximab est survenue chez trois patients (12 % ; délai de 2, 2.5 et 5 mois après la première perfusion de

Rituximab). Parmi les 4 décès (15 %) rapportés dans cette étude, deux sont directement liés à l'évolution d'une néoplasie (sarcome de Kaposi et cancer bronchique), un décès est secondaire à une rechute digestive grave de la vascularite elle-même, et un patient est décédé dans les suites opératoires d'une résection grêlique pour une localisation digestive sévère de sa maladie.

DISCUSSION

Dans cette étude multicentrique rétrospective, nous rapportons l'impact de l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) dans le traitement des vascularites pauci-immunes avec ANCA (PAM ou GPA).

Le rationnel à l'utilisation du Rituximab dans les vascularites à ANCA s'intègre dans une double problématique : améliorer le pronostic vital et fonctionnel de ces pathologies dysimmunitaires à court (obtention d'une rémission complète) et long terme (diminuer le nombre de rechute), et prévenir les effets secondaires potentiellement graves inhérents à l'utilisation d'agents alkylants à forte dose (néoplasie, infection, infertilité...). Les questions auxquelles tentent de répondre les différentes études citées dans ce mémoire sont les suivantes :

- le Rituximab peut-il (doit-il) remplacer le cyclophosphamide dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA en première poussée, en rechute ou réfractaire ?
- la tolérance à moyen et long terme du Rituximab est-elle équivalente voire supérieure au traitement de référence ?
- quelle est la place du Rituximab dans le traitement d'entretien des vascularites à ANCA?

a- Indication du Rituximab dans le traitement des vascularites à ANCA

L'utilisation du Rituximab hors AMM chez les patients inclus dans cette étude a été motivée par le caractère réfractaire ou partiellement répondeur de la vascularite chez neuf des vingt patients avec poussées antérieures (45 %). Plusieurs études rétrospectives (24, 30, 31) et l'analyse du sous-groupe de patients avec

vascularite réfractaire au cyclophosphamide inclus dans l'étude RAVE avaient déjà suggérer un rôle du Rituximab dans ces formes au pronostic redoutable (13).

Chez deux patients, c'est la décompensation d'une psychose maniaco-dépressive sous stéroïdes qui a motivé le praticien à baisser drastiquement les doses de stéroïdes sous couvert de l'adjonction du Rituximab. Chez six patients, c'est l'impossibilité de reprendre le cyclophosphamide (dose cumulée importante, toxicité hématologique) ou le souhait de minimiser l'exposition à ce traitement (toxicité gonadique) qui a motivé la prescription. Les autres prescriptions relevaient d'un choix du praticien en charge du malade. Au-delà des indications consensuelles (mais non encore formalisées) de prescription du Rituximab dans les vascularites à ANCA (formes réfractaires, contre-indication à l'utilisation du cyclophosphamide), la place exacte de ce traitement onéreux nécessite donc d'être mieux préciser.

b - Efficacité du Rituximab dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA

Plusieurs études à l'effectif faible et non randomisées ont initialement rapportées une très bonne efficacité et une excellente tolérance du Rituximab dans les formes réfractaires ou à rechute de vascularite à ANCA. Dans ces études, le taux de rémission complète était compris entre 80 et 100 % à 6 mois (23, 24, 31). Plus récemment, une étude rétrospective plus large (65 patients ; âge 11 – 77 ans) a été menée dans quatre centre anglais (32). Du cyclophosphamide (0.2 à 1.85 g) était associé au Rituximab chez 28 patients (43 %). Un seul patient, avec granulome intra-orbitaire, a présenté une forme résistante au cyclophosphamide, à l'azathioprine, au Rituximab et au MMF. Quarante-neuf patients (75 %) étaient en rémission complète (délai médian 2 mois) et 15 en rémission partielle (23 %). Parmi ces 49 patients, 28 (57 %) ont présenté une rechute dans un délai médian de 4 à 37 mois. L'utilisation du Rituximab selon le schéma habituellement utilisé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (4 perfusions de 375 mg/m² à 1 semaine d'intervalle)

était équivalente en terme d'efficacité et de tolérance au schéma classiquement utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (2 perfusions d'1 g dose totale à 15 jours d'intervalle). Dans notre étude, l'utilisation d'un schéma en 4 perfusions de 375 mg/m² était également comparable au schéma en 2 perfusions d'1g dose totale, bien qu'une tendance en faveur du premier schéma ait pu être observée. Actuellement, ces deux schémas sont utilisés sans qu'une étude robuste sur le plan statistique n'ait pu les comparer (26, 32, 33).

Plus récemment, l'efficacité du Rituximab dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA a été testée dans deux études prospectives randomisées et contrôlées (25, 26). Ces deux essais comparaient un traitement standard, basé sur l'utilisation de cyclophosphamide, au Rituximab (4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m²). Dans ces deux études publiées en 2010, les taux de rémission complète (à 6 mois et sans corticoïdes [étude RAVE], ou à 12 mois sans événement indésirable grave [étude RITUXVAS]) étaient comparables dans les deux groupes de traitement (65 à 82 %, p=NS) sans qu'un gain en terme de morbi-mortalité soit obtenu.

Dans notre cohorte, une rémission partielle ou complète a été obtenue chez 89 % des patients (62 % de rémission complète), et cela avec un délai médian de 4 mois. Les résultats sont donc comparables aux données de la littérature, qu'elles soient issues d'études randomisées et contrôlées (risque de biais d'inclusion sur l'âge ou les comorbidités) ou d'études de cohorte rétrospectives. Toutefois, le recrutement purement néphrologique de ces patients est associé ici à une atteinte rénale, souvent sévère, chez l'ensemble des individus rapportés. Deux patients étaient hémodialysés avant l'utilisation du Rituximab et le DFG moyen chez les 24 autres patients lors de l'utilisation du Rituximab était de 30 ± 23 ml/min (50 % des patients avaient un DFG inférieur à 25 ml/min). L'amélioration modeste

de la fonction rénale observée à 6 mois (DFG moyen 34 ± 30 ml/min) était suivie d'une dégradation nette mais non significative à 12 mois (DFG moyen 23 ± 18 ml/min). Par élément de comparaison, le DFG moyen à l'initiation du traitement dans l'étude RAVE était autour de 60 ml/min (26) et le DFG médian initial dans l'étude RITUXVAS était lui autour de 15 ml/min (25). Dans ces deux études, on observe 6 et 12 mois après le traitement par Rituximab une augmentation du DFG de l'ordre de 12 à 20

ml/min. Dans notre cohorte, le nombre plus important de poussées antérieures de la vascularite (et donc la probabilité de lésions tubulo-interstitielles fixées) avant le traitement par Rituximab (77 % des patients vs. 49 et 0 % dans les études RAVE et RITUXVAS, respectivement) a probablement participé à ce résultat moins favorable. En effet, le pronostic rénal des glomérulonéphrites à ANCA à 12 et 24 mois traitées par Rituximab semble mieux corrélé aux atteintes tubulaires (atrophie tubulaire) et à l'infiltration intra-épithéliale lymphocytaire T initiales qu'au degré d'inflammation glomérulaire (34). Dans cette étude ancillaire de l'étude RITUXVAS, l'absence d'une telle corrélation dans le groupe traité par cyclophosphamide a incité les auteurs à proposer d'intensifier le traitement anti-lymphocytaire T dans le sous-groupe de patients avec tubulite à lymphocyte T CD3+. Toutefois, notons que dans notre étude, dix patients recevaient du cyclophosphamide de manière concomitante au Rituximab, et douze des bolus de stéroïdes. Parmi les 23 patients suivi plus de 3 mois après l'utilisation du Rituximab, 6 patients restaient en rémission partielle à la fin du suivi. Chez ces patients, le type d'atteinte résistante au traitement n'était pas univoque : atteinte pulmonaire, rénale et ORL isolée chez un, deux et un patients ; atteinte mixte ORL et pulmonaire chez un patient ; atteinte mixte pulmonaire et digestive chez un patient.

L'utilisation privilégiée du Rituximab dans l'une ou l'autre des formes cliniques (à prédominance vascularitique ou granulomateuse) reste donc à déterminer.

c- Utilisation du Rituximab dans le traitement d'entretien des vascularites à ANCA

Le risque de rechute des vascularites à ANCA malgré un traitement d'entretien par azathioprine et corticoïdes à doses progressivement décroissante est estimé à 50 % à 5 ans (16, 19, 21). Le recours au MMF ou au methotrexate ne semble pas être une alternative efficace à l'azathioprine (17, 35). La place du Rituximab dans le traitement d'entretien des vascularites n'est actuellement pas établie. Dans une étude rétrospective très récente analysant les données de 69 patients en rémission complète après un traitement d'induction par Rituximab et/ou cyclophosphamide, une rechute de la vascularite était identifiée chez 19/26 patients (73 %) à 2 ans dans le groupe sans Rituximab en traitement d'entretien et chez 5/43 (12 %) dans le groupe de patient traités par Rituximab en entretien (1g tous les 6 mois pendant 2 ans, $p < 0.001$). Après presque 4 ans de suivi, le nombre de rechute était de 22/26 (85 %) et 11/43 (26 %) respectivement. Ces données préliminaires encourageantes semblent être confirmées par l'étude prospective randomisée contrôlée MAINRITSAN dont les résultats seront présentés au prochain congrès de l'American College of Rheumatology (Pr L.Guillevin, communication orale).

Dans notre cohorte, quatre patients ont reçus un traitement d'entretien par Rituximab à raison de 375 mg/m² tous les 4 mois. Après 7, 10, 17 et 20 mois de suivi, aucun de ces patients n'a présenté de rechute de la maladie.

Une étude contrôlée, randomisée prospective comparant un traitement d'entretien par Rituximab à dose fixe (1g tous les 6 mois) à un traitement à la demande basé sur le dosage du taux circulants de lymphocytes B CD19+ est

actuellement en cours en France (étude MAINRITSAN2). Toutefois, on peut noter qu'un patient de notre série, initialement intégré dans un protocole de traitement d'entretien par Rituximab tous les 4 mois mais dont la première perfusion d'entretien n'avait pu être réalisée, a présenté une rechute rénale sévère à 4.5 mois du début du traitement d'induction. Cette observation et les quelques données disponibles dans la littérature (36) suggèrent qu'un protocole de perfusion tous les 4 mois pourrait prévenir le risque de rechute précoce.

d- Tolérance du traitement par Rituximab des vascularites à ANCA

Le profil de tolérance du Rituximab dans le traitement des maladies de système (polyarthrite rhumatoïde, lupus...) est habituellement bon sous réserve de ne pas associer Rituximab et anti-TNF α , de surveiller le risque faible d'apparition d'une maladie à JC virus (leucoencéphalopathie multiple progressive) et d'introduire une antibioprophylaxie anti-*Pneumocystis Carinii* par Triméthoprime-Sulfaméthoxazole chez les patients recevant en parallèle du Rituximab et une corticothérapie prolongée.

Dans l'étude RITUXVAS précédemment décrite, le Rituximab était donné sans cyclophosphamide et chez des patients en première poussée (25). La fréquence des effets secondaires graves après 6 mois de suivi était comparable dans les deux groupes de traitement. Dans le groupe Rituximab, 6 patients (18 %) sont décédés, 12 patients (36 %) ont présenté une infection dont six une infection sévère et deux patients ont développé une néoplasie (cancer mammaire et mélanome). L'innocuité du Rituximab ne peut donc être affirmée malgré une sélectivité anti-lymphocytaire B probablement plus grande que le cyclophosphamide. Dans l'étude RAVE, l'appréciation est plus nuancée. Le nombre d'évènement indésirable prédéfini

comme grave est plus important dans le groupe contrôle (cyclophosphamide), toutefois le nombre important de leucopénie ($<3000/\text{mm}^3$) dans ce bras de l'étude est grandement responsable de cette différence. Ainsi, huit patients ont directement été hospitalisés pour une complication de la maladie ou du traitement dans le groupe Rituximab contre deux dans le groupe contrôle. Le nombre de cancer développé à 6 mois de la date d'inclusion dans l'étude (critère d'évaluation prédéfini) était comparable mais cinq patients ayant reçu du Rituximab ont développé une néoplasie dans la suite du suivi (cancer papillaire de la thyroïde ($n=1$), cancer de la prostate ($n=1$), cancer de l'utérus ($n=1$), cancer du colon ($n=2$)), contre un dans le groupe cyclophosphamide. Ces différences n'étaient pas significatives. De même, tous les patients ayant présenté un cancer non prostatique avaient reçu au préalable des agents potentiellement cancérogènes (cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate). Dans la cohorte rapportée ici, quatre patients (15 %) ont développé une néoplasie, localisée pour deux d'entre eux (carcinome basocellulaire) et plus diffuse (sarcome de Kaposi) ou à risque de métastases (adénocarcinome bronchique) dans l'année qui a suivi l'utilisation du Rituximab. De ces données à court terme (moins de 5 ans), il est difficile de pouvoir conclure formellement quant au risque néoplasique de ces patients. L'attention du clinicien doit néanmoins rester portée sur l'évaluation individualisée du risque oncologique propre à chaque patient et adapter le suivi en fonction.

Dans notre étude, dix patients ont présenté une infection bactérienne ou virale non grave mais deux patients sont décédés d'une complication infectieuse en lien direct avec une immunodépression sous-jacente profonde, une infection sévère à *HHV8* évoluant vers un syndrome de Kaposi réfractaire aux thérapeutiques et une pneumocystose. Ces deux patients avaient présenté au préalable une et deux poussées de leur vascularite, respectivement, et avaient donc déjà reçu un

traitement immunosuppresseur au long cours (cyclophosphamide, azathioprine, MMF, IgIV et stéroïdes). Un cas de pneumocystose fatale 6 mois après un traitement par Rituximab pour une vascularite à ANCA réfractaire est également rapporté dans la littérature (37), suggérant fortement la nécessité d'une antibioprophylaxie prolongée par Sulfaméthoxazole - Trimethoprim.

Enfin, trois patients ont développé une neutropénie fébrile différée par rapport à l'utilisation du Rituximab (2 à 5 mois) et au recours éventuel au cyclophosphamide. La neutropénie tardive est une complication rare mais classique du Rituximab. Le mécanisme moléculaire qui sous-tend cette neutropénie fait intervenir une compétition (induite par la forte concentration de BAFF, un agent stimulant la lymphopoïèse B) entre les différentes lignées hématopoïétiques d'une même niche de développement médullaire (38). Cette neutropénie régresse spontanément mais peut parfois se compliquer d'évènements infectieux.

CONCLUSION

Dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA, le Rituximab est désormais une molécule complémentaire ou une alternative thérapeutique à la molécule de référence qu'est le cyclophosphamide. Bien que sa place exacte dans l'arsenal thérapeutique n'est pas clairement établie et validée, cette molécule onéreuse est largement prescrite dans les centres de Néphrologie. Dans notre cohorte de patients néphrologiques, aux multiples poussées antérieures, le Rituximab permet un bon contrôle des formes généralisées, réfractaires ou en rechute, des vascularites à ANCA mais avec un taux de complications infectieuses et néoplasiques non négligeable. Son impact sur le pronostic rénal à moyen et long terme doit encore être mieux caractérisé. Enfin, son utilisation en traitement d'induction ne permet pas une guérison définitive de la maladie. Le recours au Rituximab en traitement d'entretien semble en revanche être une option thérapeutique séduisante.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb; 37(2):187-92.
- 2- HAS. PNDs - Vascularites nécrosantes systémiques. Novembre 2007.
- 3- Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int.* 2002 Nov; 62(5):1732-42.
- 4- Day CJ, Howie AJ, Nightingale P, Shabir S, Adu D, Savage CO, et al. Prediction of ESRD in pauci-immune necrotizing glomerulonephritis: quantitative histomorphometric assessment and serum creatinine. *Am J Kidney Dis.* Feb;55(2):250-8.
- 5- Kain R, Exner M, Brandes R, Ziehermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* 2008 Oct; 14(10):1088-96.
- 6- Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002 Oct;110(7):955-63.
- 7- Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Jun; 87(11):4115-9.
- 8- Reumaux D, Vossebeld PJ, Roos D, Verhoeven AJ. Effect of tumor necrosis factor-induced integrin activation on Fc gamma receptor II-mediated signal transduction: relevance for activation of neutrophils by anti-proteinase 3 or anti-myeloperoxidase antibodies. *Blood.* 1995 Oct 15; 86(8):3189-95.

- 9- Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best pract. Research.* Vol. 19, No. 2, pp. 263–276, 2005
- 10- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 15;116(6):488-98.
- 11- Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct; 41(10):1835-44.
- 12- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 May 19; 150(10):670-80.
- 13- Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan; 52(1):262-8.
- 14- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul; 18(7):2180-8.
- 15- Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jan; 39(1):42-7.

- 16- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003 Jul 3;349(1):36-44.
- 17- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated Vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. Dec 1; 304(21):2381-8.
- 18- Jayne DR et al. (2000) Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic Vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 93: 433–43
- 19- De Groot K et al. (2005) Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophilcytoplasmic antibody-associated Vasculitis. *Arthritis Rheum* 52: 2461–2469
- 20- Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J*. 1958 Aug 2; 2(5091):265-70.
- 21- Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003 Apr; 41(4):776-84.
- 22- Gayraud M, Guillevin L, Le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*. 2001 Mar; 44(3):666-75.
- 23- Eriksson P. nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive Vasculitis successfully treated with Rituximab. *J Intern Med* 2005; 257: 540-8.

- 24- Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long term comparison of Rituximab treatment for refractory systemic erythematosus and Vasculitis: remission, relapse and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2970-82.
- 25- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15; 363(3):211-20.
- 26- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32
- 27- Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic Vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* ; Vol. 19, No. 2, pp. 209–221, 2005
- 28- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug; 33(8):1101-7.
- 29- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16; 130(6):461-70.
- 30- Specks U, Fervenza FC, Mc Donald TJ. Response of Wegner's granulomatosis to anti CD20 chimeric monoclonal antibody. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2836-40.
- 31- Ferraro AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO. Effective therapeutic use of Rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephro Dial Transplant* 2005; 20: 622-5.

- 32- Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG. Multicenter survey of Rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody associated Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 : 2156-68.
- 33- Cartin-cesa R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T Sanchez M. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis: a single center ten year experience. *Arthritis Rheum* 2012.
- 34- Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noel LH, Jayne D. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic associated glomerulonephritis after Rituximab therapy. *JASN* 2012; 23: 2313-321.
- 35- Pagnoux C, Maher A, Hamidou M, Boffe JJ. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *NEJM* 2008; 26: 2790-803.
- 36- Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Lauri S. Rituximab for remission maintenance in relapsing ANCA associated Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012
- 37- Hugel B, Solomon M, Harvey E, James A, Wadhwa A, Amin R. Pneumocystis jiroveci pneumonia following Rituximab treatment in Wegner's granulomatosis. *Arthritis care res (Hoboken)* 2010; 62 (11): 1661-4.
- 38- Late-onset neutropenia following rituximab results from a hematopoietic lineage competition due to an excessive BAFF-induced B-cell recovery. Terrier B, Ittah M, Tourneur L, Louache F, Soumelis V, Lavie F, Casadevall N, Candon S, Hummel A, Mariette X, Buzyn A. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):e20-3.

RESUME

RESUME

Objectifs : Cette étude a été menée pour évaluer les indications actuelles du Rituximab dans le traitement des vascularites à ANCA, pour juger sa tolérance et sa sensibilité sans la prise en charge de cette entité pathologique.

Méthodes : étude rétrospective, multicentrique, descriptive incluant les patients suivis pour une polyangéite microscopique ou une granulomatose avec polyangéite, traités par du Rituximab entre janvier 2004 et juillet 2012. Les patients traités par Rituximab pour une autre raison ainsi que ceux présentant une vascularite secondaire (néoplasique, LED, purpura rhumatoïde) ont été exclus de l'étude.

Résultats : vingt six patients ont été inclus dans cette étude (âge médian 62 ans ; 69% hommes). Vingt patients ont reçu le Rituximab en deuxième intention pour des vascularites réfractaires et six patients ont été traités en première intention. Chez 46% de nos patients, le schéma thérapeutique reposait sur quatre perfusions de 375mg/m² séparées d'une semaine d'intervalle et 31% des patients ont reçus deux perfusions d'un gramme à 2 semaines d'intervalle. Une rémission complète a été obtenue chez 62% des patients dans un délai médian de 4 mois [2-8] et une rémission partielle chez 27% des patients. Aucun patient traité par Rituximab en traitement d'entretien n'a présenté de rechute tout au long du suivi. Une complication infectieuse est survenue chez treize patients après la perfusion du Rituximab et trois patients ont développés une neutropénie fébrile. Quatre décès sont rapportés dans cette étude dont deux directement liés à l'évolution d'une néoplasie.

Conclusion : le Rituximab paraît une alternative thérapeutique satisfaisante dans la prise en charge des vascularites à ANCA malgré un taux de complications infectieuses et néoplasiques conséquent. Sa supériorité dans le traitement d'entretien est de plus en plus palpable et semble une option de choix.