

Granulomatose avec polyangéite (Wegener)

Xavier Puéchal, MD, PhD

Centre de Référence des

Maladies auto-immunes systémiques rares

d'Ile de France

Hôpital Cochin

Université Paris Descartes

http://www.vascularites.org

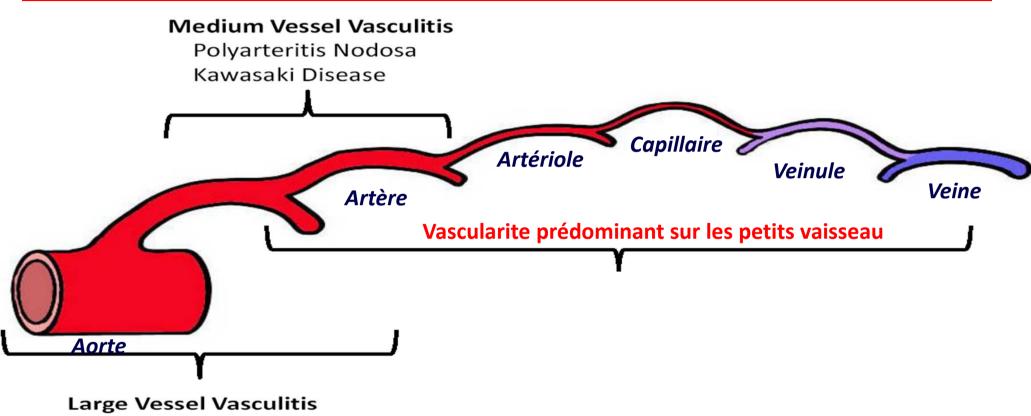








2012 Conférence Internationale de Consensus Révisé de Chapel Hill Nomenclature des Vascularites

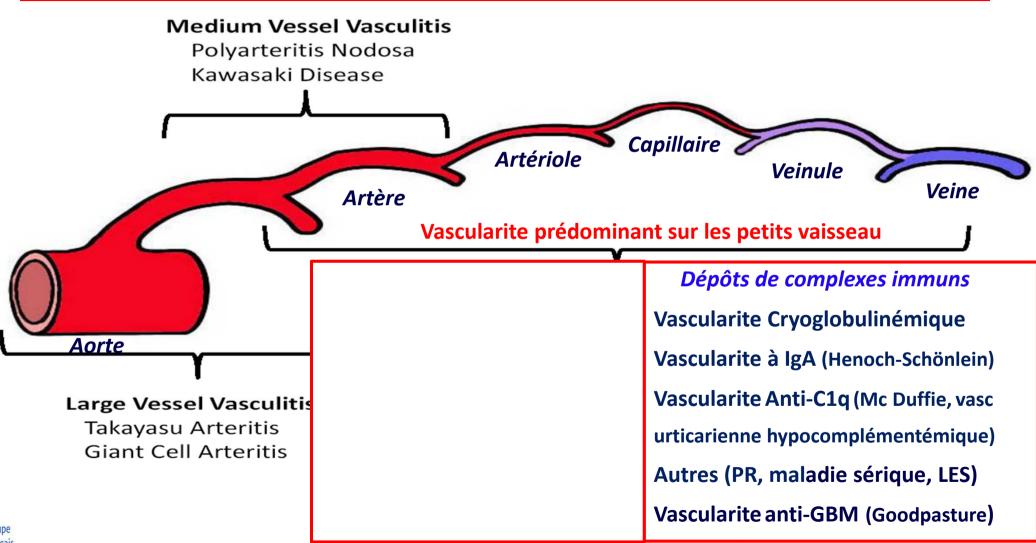




Takayasu Arteritis Giant Cell Arteritis

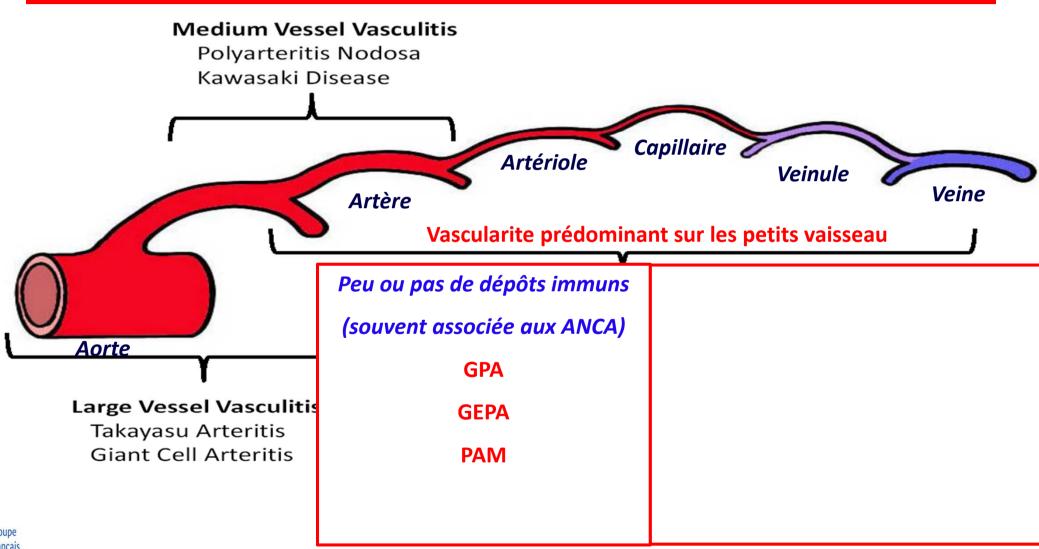


2012 Conférence Internationale de Consensus Révisé de Chapel Hill Nomenclature des Vascularites

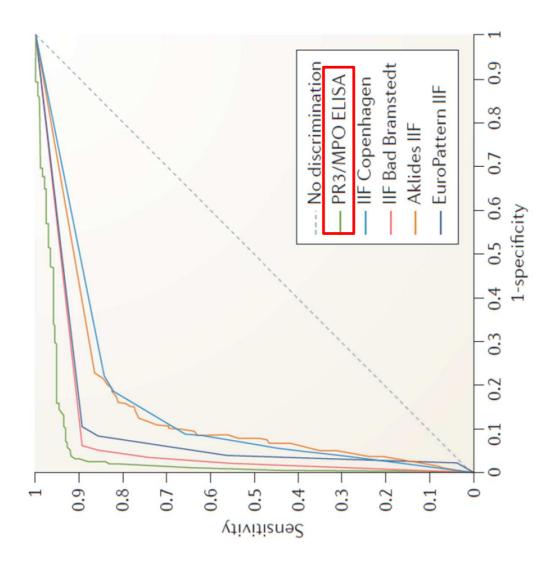




2012 Conférence Internationale de Consensus Révisé de Chapel Hill Nomenclature des Vascularites



pANCA en IF cANCA en IF Anti-PR3 (protéinase 3) en ELISA Anti-MPO (myéloperoxydase) en ELISA Très spécifique de GPA Assez peu spécifique de PAM, GEPA 85 % formes systémiques 30-40 % GEPA 60 % formes localisées 60 % PAM



spécifique (immunoassays). Csernok, E., et al. Evaluation of automated multi-parametric reproductibles et ont une moins bonne valeur diagnostique que les tests antigène Figure 1: les différentes méthodes de recherche d'ANCA par IFI sont peu indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). Autoimmun. Rev. 15, 736-741 (2016).

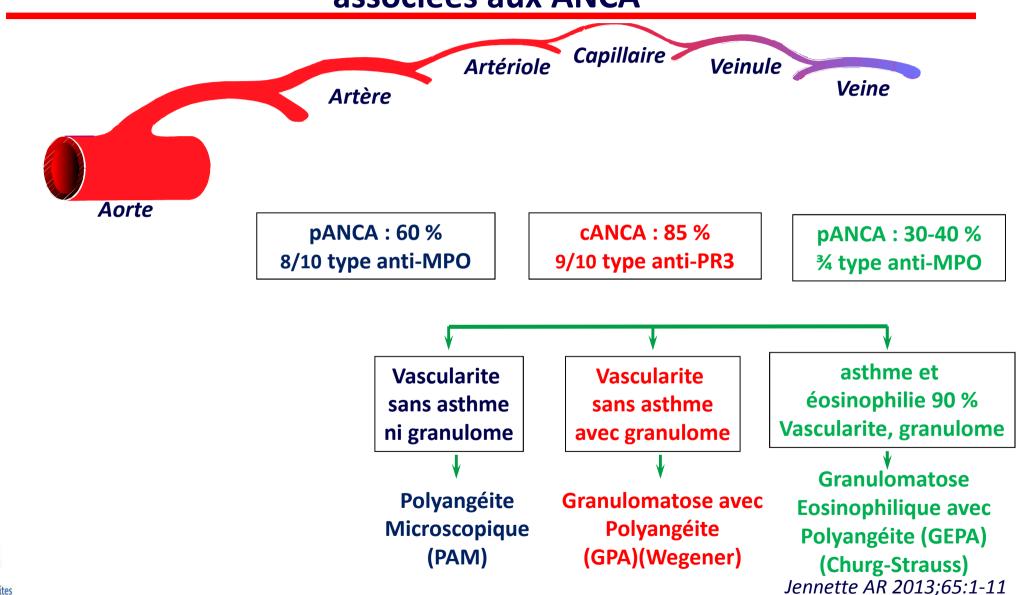
Box 2 | Clinical indications for ANCA testing

In order to assure appropriate anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-test usage to support the diagnosis of ANCA-associated vasculitis (AAV), ANCA should be requested for patients with the following clinical indications.

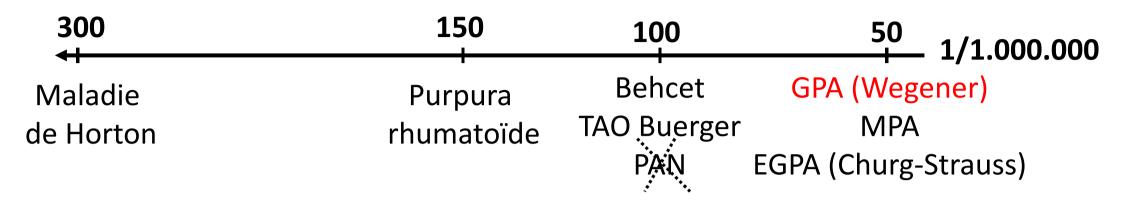
- Glomerulonephritis, especially rapidly progressive glomerulonephritis
- Pulmonary haemorrhage, especially pulmonary renal syndrome
- Cutaneous vasculitis with systemic features
- Multiple lung nodules
- Chronic destructive disease of the upper airways
- Long-standing sinusitis or otitis
- Subglottic tracheal stenoses
- Mononeuritis multiplex or other peripheral neuropathy
- Retro-orbital mass
- Scleritis

statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) (1999) Reproduced and adapted with permissions from Judy Savige, et al. International consensus American Journal of Clinical Pathology 111 (4); 507–513 (1999). Published online at: https://academic.oup.com/ajcp/article/111/4/507/1758310

Principales manifestations et type d'ANCA au cours des vascularites associées aux ANCA



Prévalence au sein des vascularites



Ftude Seine St Denis 1.093.515 hab: 2004

PAM: 25,1 (16-34)

GPA (Wegener): 23,7 (16-31)

GEPA (Churg Strauss): 10,7 (5-17)

PAN: 30,7 (21-40)

Ftude Suède

287.479 hab: 2007

PAM: 94

GPA: 160

GEPA: 14

PAN: 31

Etude USA

Minnesota: 2017

PAM: 184

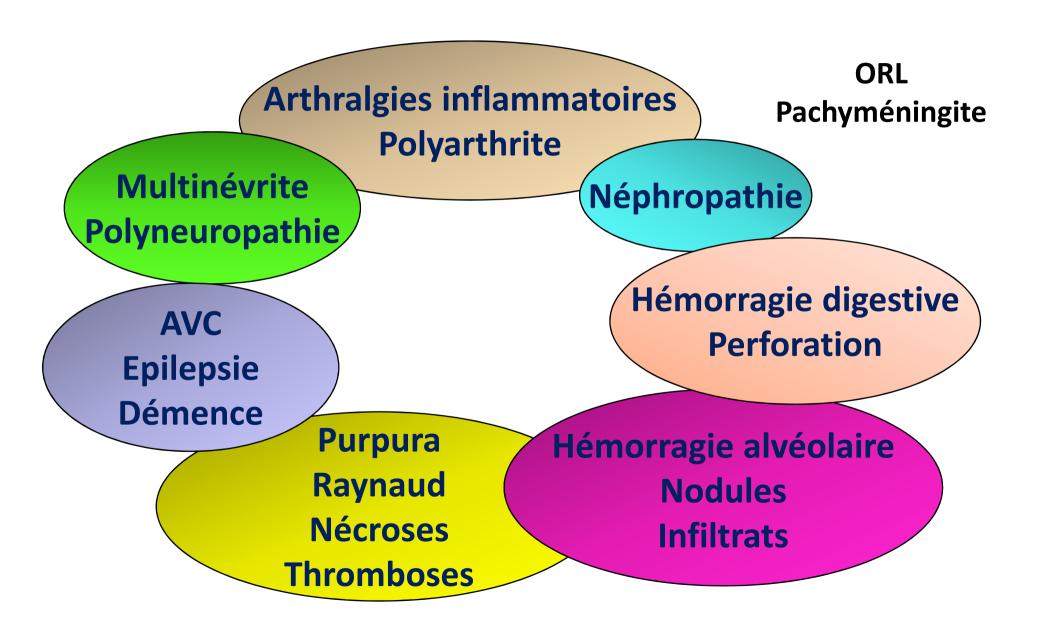
GPA: 218

GEPA: 18

PAN:-

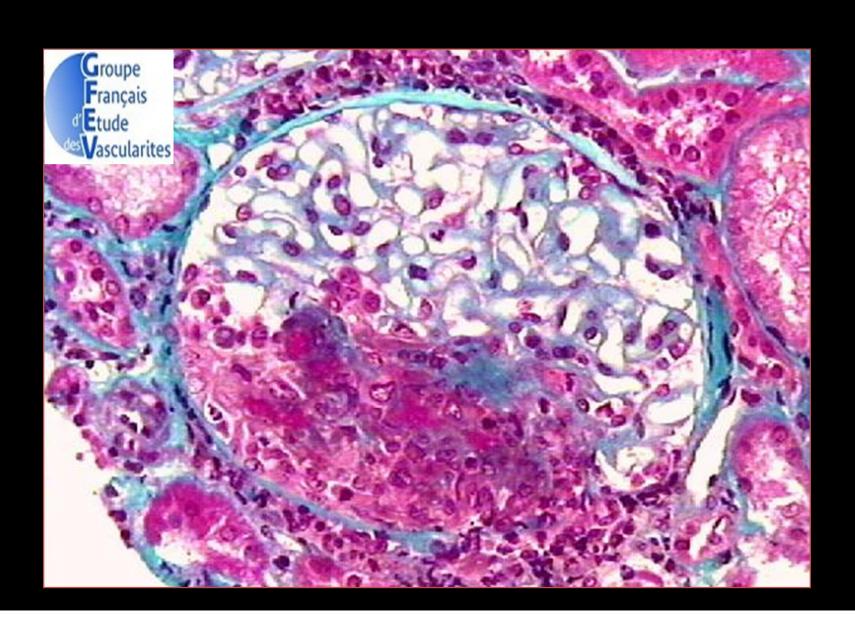
par millions d'habitants adultes

Expression clinique des vascularites





Prolifération extracapillaire (GNEC)











Formes cliniques de granulomatose avec polyangéite

Formes généralisées/diffuses

- une atteinte rénale
- et/ou une hémorragie alvéolaire importante et évolutive
- et/ou par l'atteinte d'un ou plusieurs autres organes, en particulier s'il s'agit d'un organe vital,
- signes généraux

Formes limitées/localisées (environ 30 % des GPA)

- Surtout respiratoires (ORL et/ou pulmonaire) sans hémorragie alvéolaire
- sans atteinte rénale
- parfois cutanées
- sans altération de l'état général
- n'engagent pas le pronostic vital.

Le passage d'une forme localisée/limitée à une forme généralisée/diffuse, et vice versa, est possible au cours de l'évolution de la maladie.

ACR/EULAR provisional 2017 classification criteria for GPA

This criteria set is for use when a diagnosis of small or medium vessel vasculitis has been made, in order to classify the patient as having GPA

		4	
		1	
	ø		
7	6		
١,	_		
	=		
	=		
7	=		
-	-		
	N		
)		
=			ı
			,
	Clinical	Clinical	Clinical

Bloody nasal discharge, ulcers, crusting or sino-nasal congestion	3
Nasal polyps	- 4
Hearing loss or reduction	1
Cartilagenous involvement	2
Red or painful eyes	1
cANCA or PR3- antibody positive	5
Eosinophil count ≥ 1 (x10 ⁹ /L)	- 3
Nodules, mass or cavitation on chest imaging	2
Granuloma on biopsy	3

Add scores for 9 items; a score of ≥ 5 is needed for classification of GPA





GEPA Churg-Strauss

GPA Wegener PAM

Asthme- éosino	oui	non	non
peau	60%	40%	40%
rein	45%	80%	90%
poumon	70%	90%	50%
ORL	50%	90%	35%
muscle- articul.	50%	60%	60%
SNP	70%	50%	30%
TD	50%	50%	50%

3/4 pANCA MPO ANCA:30-40%

CA PR3:80-90% NCA PR3:60%

pANCA MPO:60%

granulome

oui

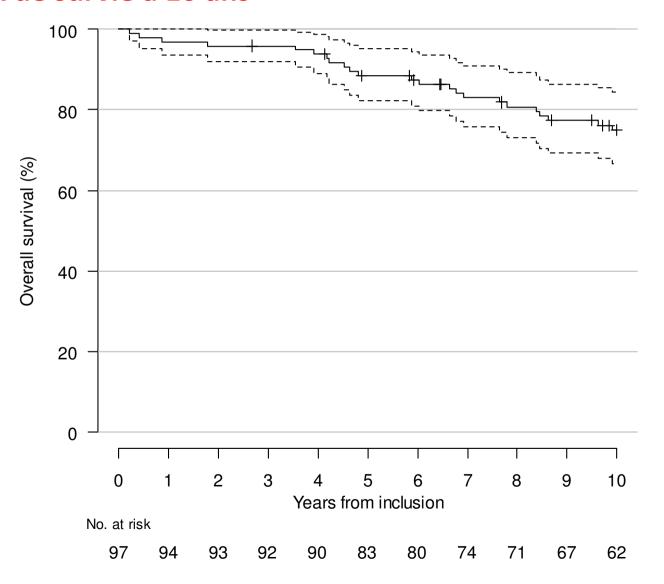
oui

non



WEGENT long terme : Survie globale de la GPA

Taux de survie à 10 ans



GPA: 74,9%

2011 Revised Five Factor Score PAN-PAM-GPA-GEPA

Aggravation du pronostic

- Âge > 65 ans
- Créatininémie > 150 μmol /l
- Atteinte digestive
- Cardiomyopathie spécifique

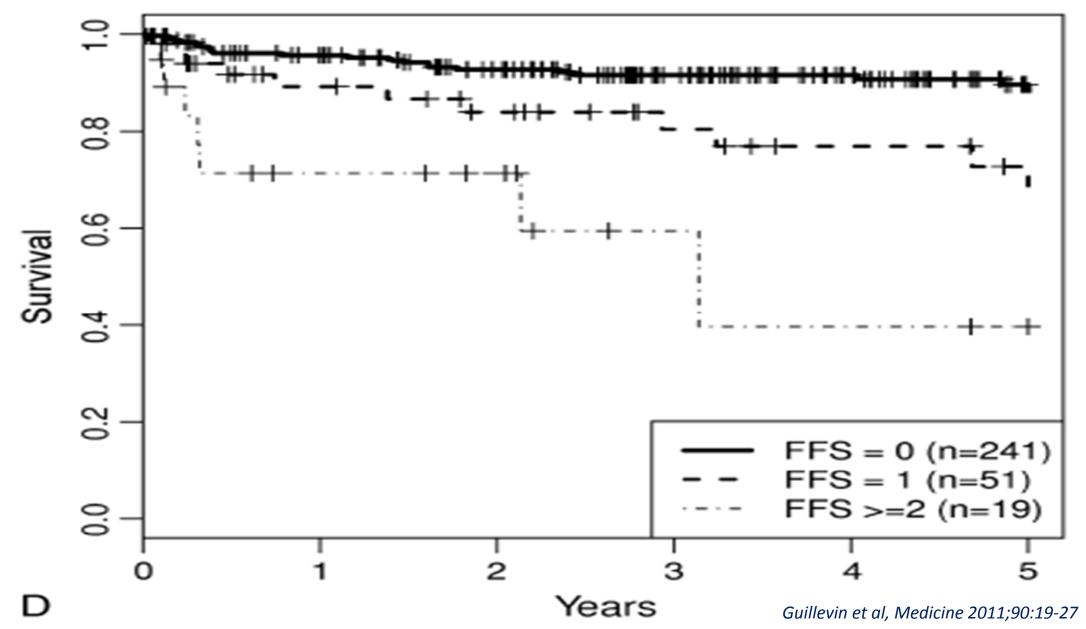
Amélioration du pronostic pour GPA et GEPA



Atteinte ORL

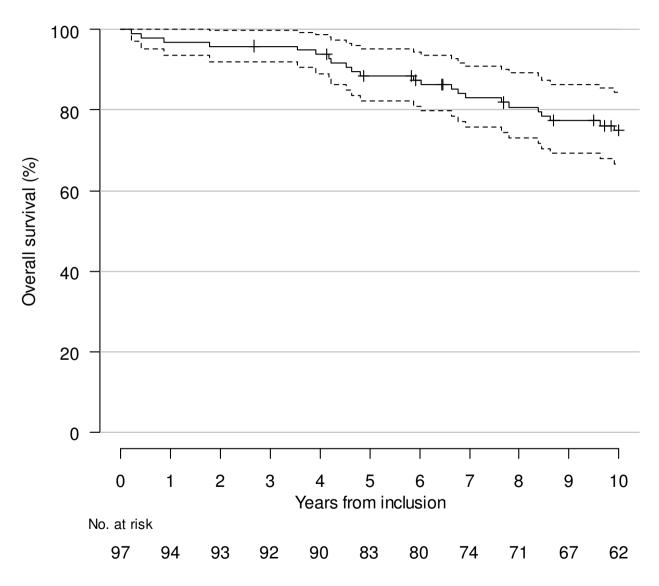


Taux de survie de 311 GPA selon FFS 2011





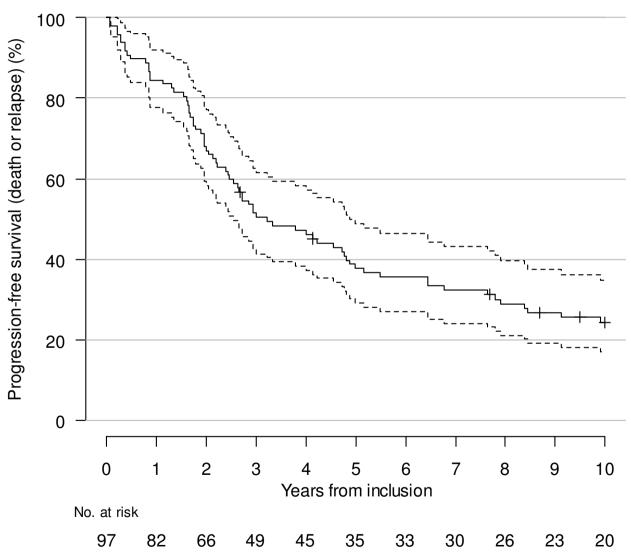
WEGENT long terme : Survie globale de la GPA



Le taux de survie à 10 ans est 74,9 % [IC95 % 66,5 ; 84,4]



WEGENT long terme : Survie sans rechute de la GPA



Le taux de survie à 10 ans sans rechute est 24,3 % [IC95 % 17,0 ; 34,9]

Facteurs initiaux associés à un risque de rechute (GPA)

- Présence d'ANCA au diagnostic (RR 2,8 ; 95 %
 IC: 1,1-7,4)
- Atteinte cardiaque initiale (RR 2,9 ; 95 % IC : 1,1-7,6)
- Clairance créatinine > 60 ml/mn RR 2,9 ; 95 % IC : 1,3-6,7)

Facteurs associés à un risque de rechute pdt suivi (GPA)

- Dose cumulative de CYC < 10 g dans les 6 premiers mois malgré maintien IS entretien (RR 2,8 ; 95 % IC : 1,3-6,0)
- Maintien CS > 20 mg/j moins de 2,75 mois en induction (RR 2,4 ; 95 % IC 1,1-5,2)
- Augmentation x 4 des cANCA PR3 (RR 42,5 ; 95 % IC : 9,5-180,8) mais
 % de patients sans rechute à 1 an :
 - 29 %

Boomsma et al. AR 2000;43:2025-33

• 60 %

Finkelman et al. Ann Int Med 2007;147:611-9

• Portage chronique nasal de *Staph aureus*

Mr G PE, GPA, 35 ans

- 26/07/2016 (J0): créatininémie 109 μmol/L
- 27/07/2016 : créatininémie 142 μmol/L
- 28/07/2016 : créatininémie 170 μmol/L
- 29/07/2016 : MP 1g
- 30/07/2016 : MP 1g
- 31/07/2016 : MP 1g
- 02/08/2016 : CYC 600 mg/m² + relais CS 1 mg/kg/j
- 3/08/2016 : PBR
- 4/08/2016 (J9) : créatininémie 422 μmol/L
- 6/08/2016 (J11): créatininémie 640 μmol/L => EEP + EP

Traitement

• Corticoïdes

URGENCE

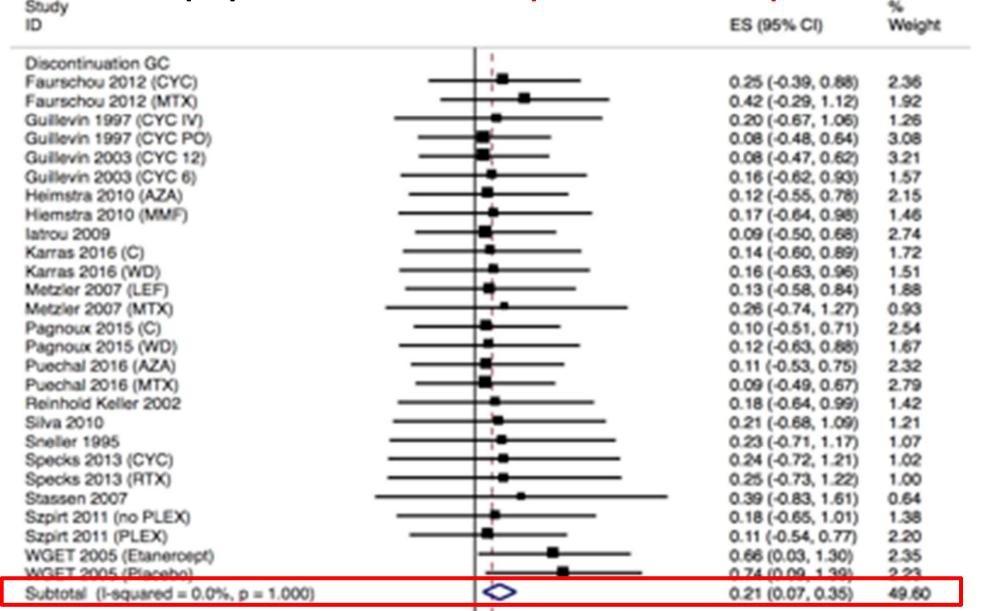
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

Traitement

Corticoïdes

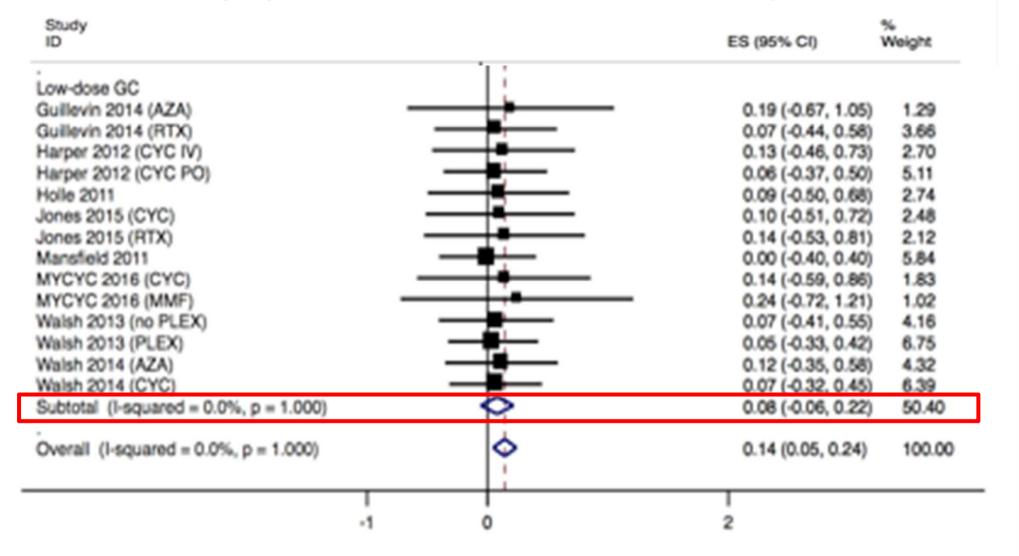
- Survie 5 ans : 13 % à 48 % Frohnert et al, Am J Med 1967 ; 43 : 8-14
- Amélioration de survie confirmée par toutes les études
- Prednisone : 1 mg/kg/j
- Durée ≤ 12-18 mois, selon l'évolution
- Points de repère essentiels de la corticothérapie :
 - 20 mg/j à 3 mois,
 - 10 mg/j à 6 mois,
 - 5 mg/j à un an

Méta-analyse du taux de rechute selon le schéma des CS Etudes de VAA qui prévoient d'interrompre les CS : 21 % patients-années



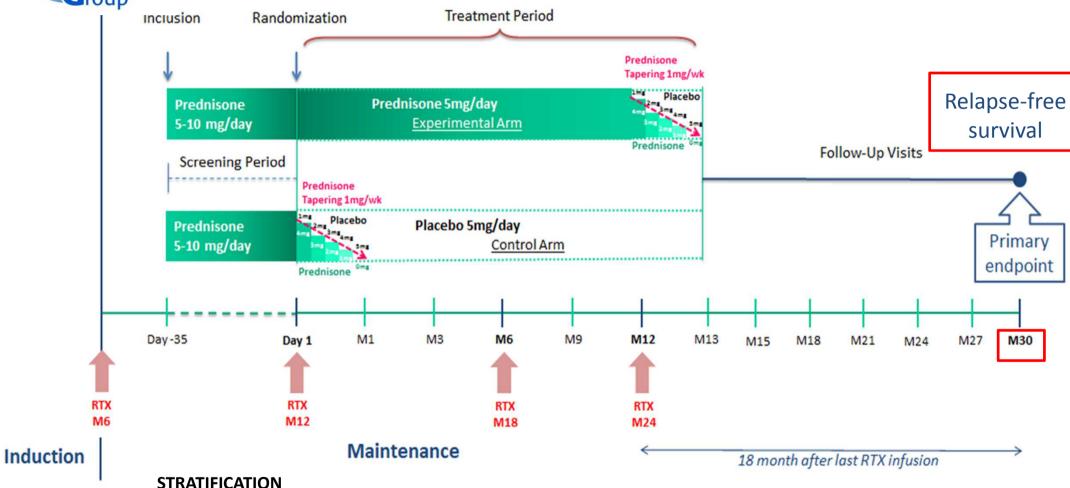
Méta-analyse du taux de rechute selon le schéma des CS

Etudes de VAA qui prévoient de continuer les CS: 8 % patients-années





MAINEPSAN trial: Study design



- Newly diagnosed vs. relapsing vasculitis
- Anti-PR3 status (positive vs. negative) at diagnosis for newly-diagnosed vasculitis or at last relapse
- ELISA ANCA status (positive vs. negative) at screening (M12 after initiation of treatment)
- Methotrexate versus Rituximab or Cyclophosphamide at the diagnosis or relapse of vasculitis

Traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...



GPA-PAM: traitement

Dans la granulomatose avec polyangéite : CYC a transformé la survie,

→ classification +++

IS, cyclophosphamide : durée en induction ?

ORIGINAL ARTICLE

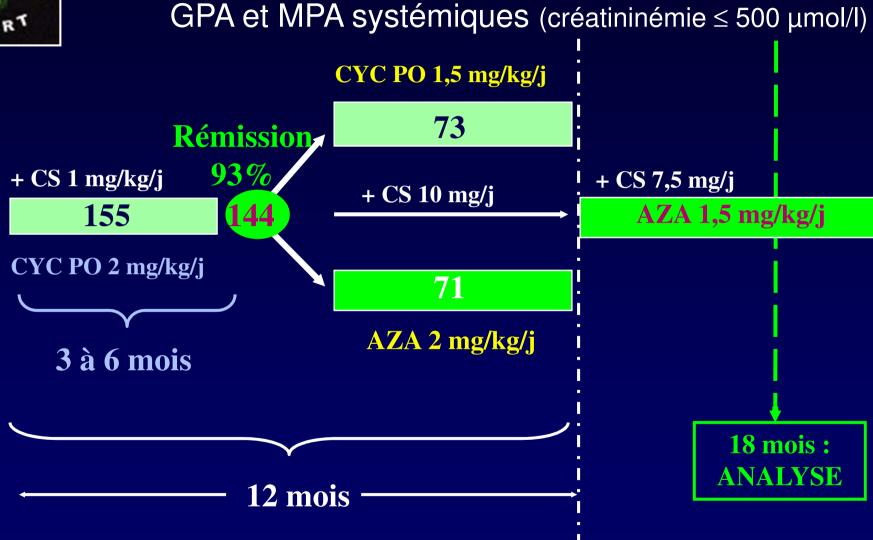
A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies

David Jayne, F.R.C.P., Niels Rasmussen, M.D., Konrad Andrassy, M.D.,
Paul Bacon, F.R.C.P., Jan Willem Cohen Tervaert, Ph.D., Jolanta Dadoniené, Ph.D.,
Agneta Ekstrand, M.D., Gill Gaskin, Ph.D., Gina Gregorini, M.D.,
Kirsten de Groot, M.D., Wolfgang Gross, M.D., E. Christiaan Hagen, M.D.,
Eduardo Mirapeix, M.D., Erna Pettersson, Ph.D., Carl Siegert, M.D.,
Alberto Sinico, Ph.D., Vladimir Tesar, Ph.D., Kerstin Westman, Ph.D.,
and Charles Pusey, F.R.C.P., for the European Vasculitis Study Group*



CYCAZAREM

GPA-PAM: traitement

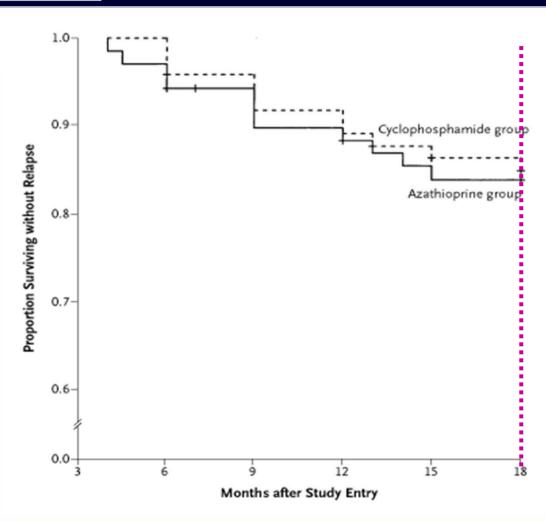


Jayne et al, N Engl J Med 2003; 349: 36-44



GPA-PAM: traitement

CYCAZAREM



Taux de rechute à 18 mois :

p = 0.65

(MPA 8%, GPA 18%)

IS, cyclophosphamide : durée en induction ?

Traitement d'induction court par CYC

Passage au traitement d'entretien dès la rémission (entre 3 et 6 mois)

IS, cyclophosphamide IV ou PO?

- Efficacité
 - Efficacité comparable pour obtention de la rémission
 - Moins d'effets secondaires avec CYC IV
 - Rechutes probablement plus fréquentes avec CYC IV ; / 3 semaines
- Moitié moins d'effets secondaires avec CYC IV
 (NIH CYC PO : K vessie x 33, LNH x 11, tumeurs solides x 2,4)
- Echappement CYC IV; contrôle possible PO ou surtout RTX



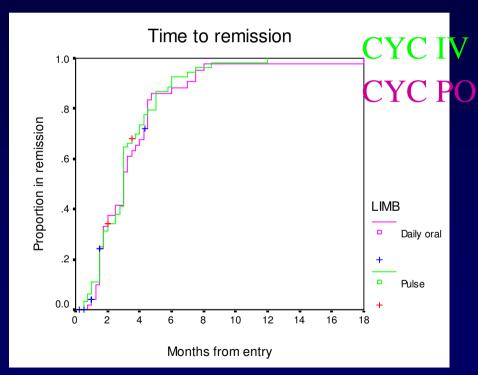
CYCLOPS

- GPA ou MPA avec atteinte rénale, mais créat. < 500 μmol/l
- 160 patients inclus
- randomisation
 - CYC oral (2 mg/kg/j) vs. CYC IV (15 mg/kg/2–3 sem.)
 - pendant 6–12 mois
 - puis AZA (2 mg/kg/j)

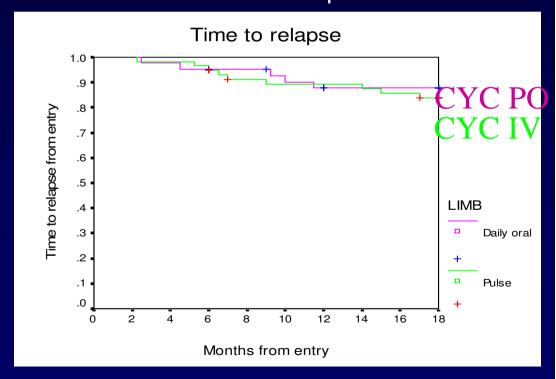


CYCLOPS confirme les études françaises et la méta-analyse

Time to remission



Time to relapse



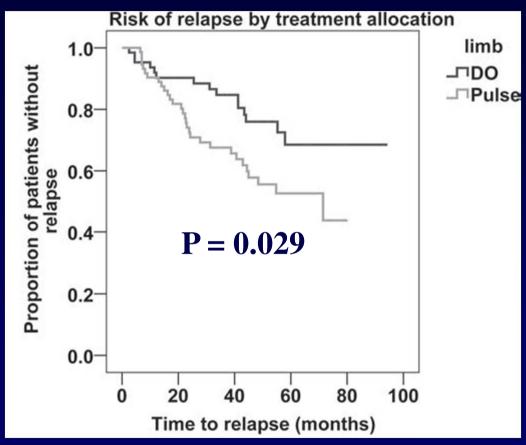


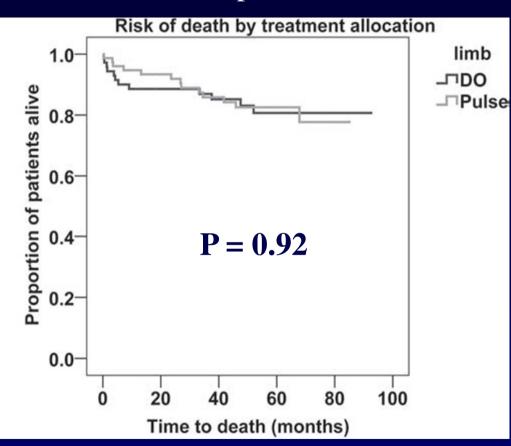
voie IV de CYC en première intention

De Groot. Ann Intern Med 2009;150:670-80.

CYCLOPS Long term follow-up

The risk of relapse was significantly higher in the pulse CYC limb than the DO CYC limb (HR=0.50, 95% CI 0.26 to 0.93; p=0.029).





However, this is not associated with increased mortality or long-term morbidity.

Recommandations pour cyclophosphamide IV

- \square 0,6 g/m² (or 15 mg/kg) J0, J14, J28
- □ Puis 0,7g/m² toutes les 3 semaines jusqu'à rémission
- \square 0,5 gr/m² si insuffisance rénale ou si > 65 ans

- Prévention pneumocystose
- Préservation de la fertilité

CYCAZAREM

Première démonstration dans vascularites de la possibilité :

- traitement en deux phases : induction puis entretien
- traitement d'entretien moins toxique que CYC
- AZA s'impose comme traitement d'entretien
- ► recherche de meilleur traitement d'entretien en sachant que rémission obtenue dans > 80 % des cas mais rechutes fréquentes

Jayne et al, N Engl J Med 2003; 349: 36-44

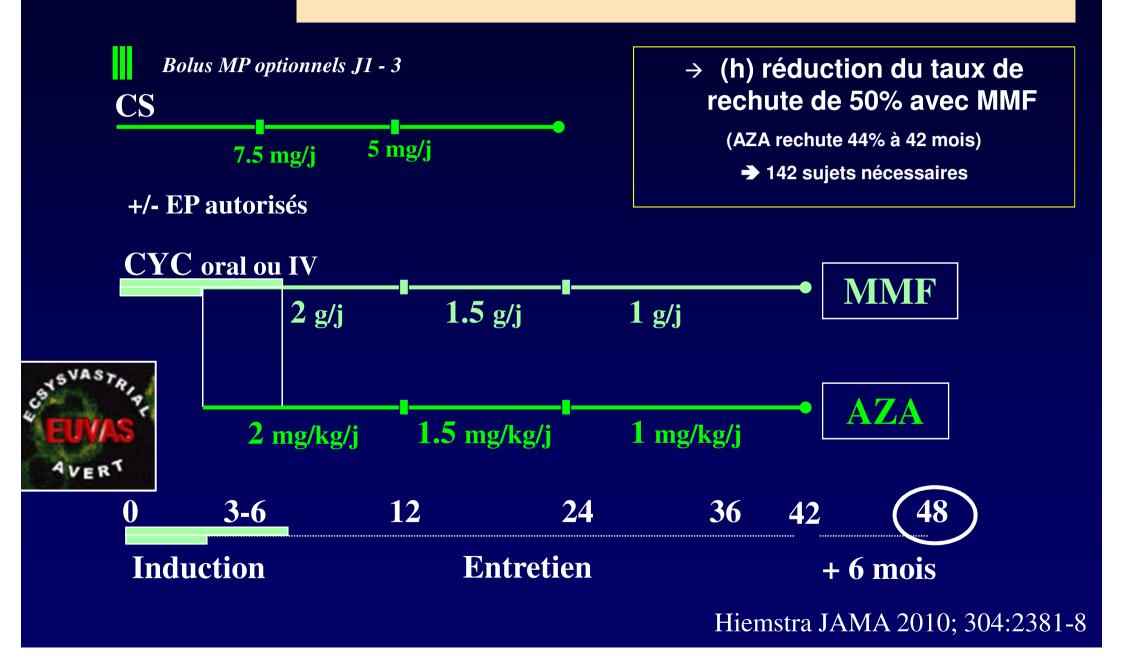
Traitement

IS, traitement d'entretien après le cyclophosphamide

- Obtention d'une rémission avec le cyclophosphamide : dans plus de 80 % des cas
- Traitement d'entretien :
 - -CYC non
 - MMF ?
 - -AZA
 - -MTX

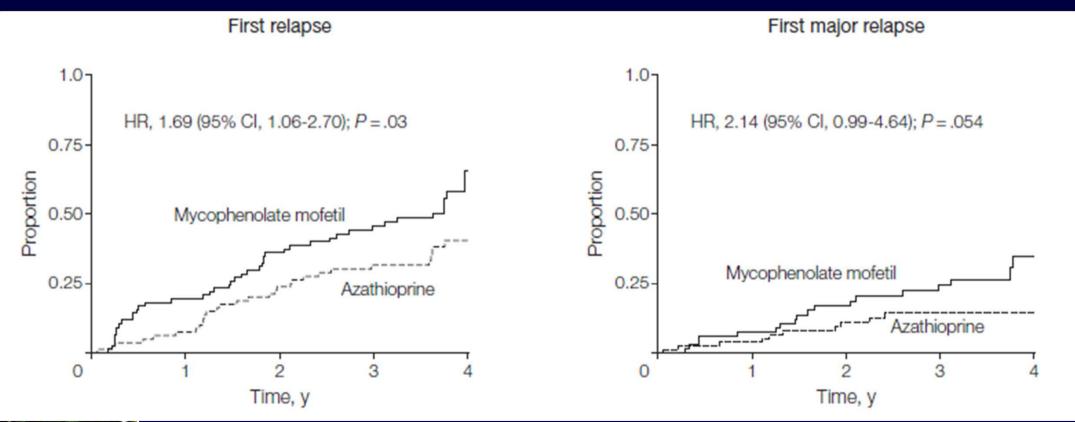
IMPROVE

MMF versus AZA en entretien?



IMPROVE MMF versus AZA en entretien?

Les vascularites ANCA rechutent davantage avec MMF en entretien que AZA





Traitement

IS, traitement d'entretien après le cyclophosphamide

- Obtention d'une rémission avec le cyclophosphamide : dans plus de 80 % des cas
- Traitement d'entretien :
 - -CYC non
 - MMF non en première intention
 - -AZA
 - -MTX



ORIGINAL ARTICLE

Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis

Christian Pagnoux, M.D., M.P.H., Alfred Mahr, M.D., Ph.D.,
Mohamed A. Hamidou, M.D., Jean-Jacques Boffa, M.D., Marc Ruivard, M.D.,
Jean-Pierre Ducroix, M.D., Xavier Kyndt, M.D., François Lifermann, M.D.,
Thomas Papo, M.D., Marc Lambert, M.D., Ph.D., José Le Noach, M.D.,
Mehdi Khellaf, M.D., Dominique Merrien, M.D., Xavier Puéchal, M.D., Ph.D.,
Stéphane Vinzio, M.D., Pascal Cohen, M.D., Luc Mouthon, M.D., Ph.D.,
Jean-François Cordier, M.D., and Loïc Guillevin, M.D.,
for the French Vasculitis Study Group*

- The prospective, multicenter, randomized, open-label, WEGENT trial was conducted
 - to evaluate the safety and efficacy of AZA versus
 MTX, combined with prednisone,
 - as maintenance treatment for patients who had achieved complete remission of GPA or severe MPA,
 - with pulse intravenous CYC and GCs



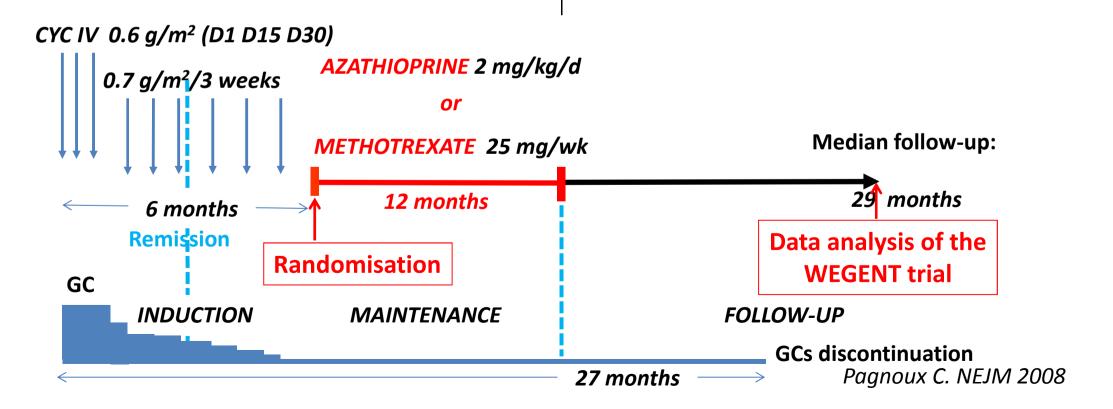
Design of the WEGENT trial

Newly diagnosed severe GPA with:

- renal disease
- involvement ≥ 2 organs
- 1 organ + constitutional symptoms

Newly diagnosed severe MPA with $FFS \ge 1$:

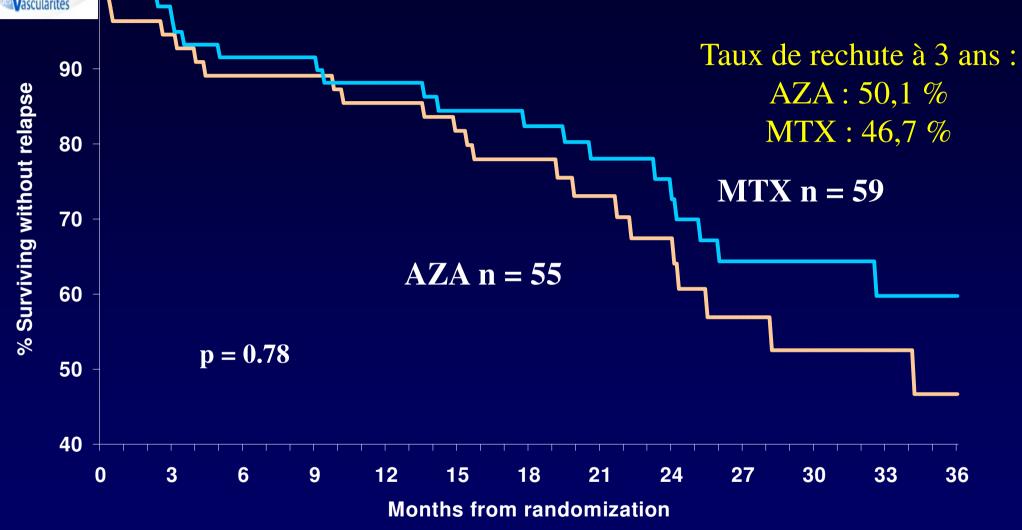
- Renal disease
- Cardiac involvement
- Severe GI involvement
- CNS involvement





Courbe de survie sans rechute

WEGENT



Relapse-free survival at 18 mo: AZA 77.9% [66.9-89.0]; MTX 82.4% [72.4-92.3]

Relapse-free survival at 24 mo: AZA 67.5% [53.9-81.0]; MTX 72.6% [60.0-85.2]

Traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

Plasma exchanges MEPEX

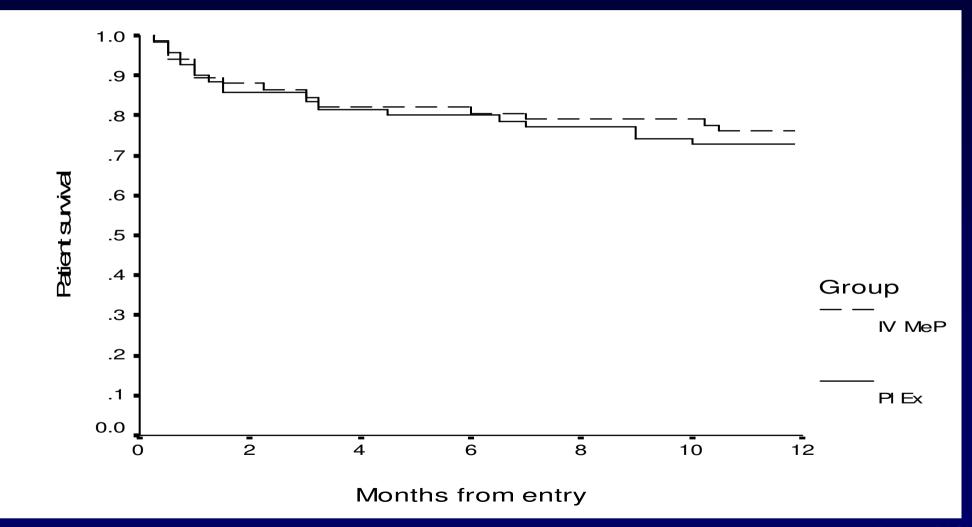


- Comparaison de
 - bolus MP
 - aux EP
- dans les vascularites associées aux ANCA avec créatininémie > 500 μmol/L
- □ 150 patients

Plasma exchanges MEPEX



Pas de bénéfice des échanges plasmatiques sur la survie des patients

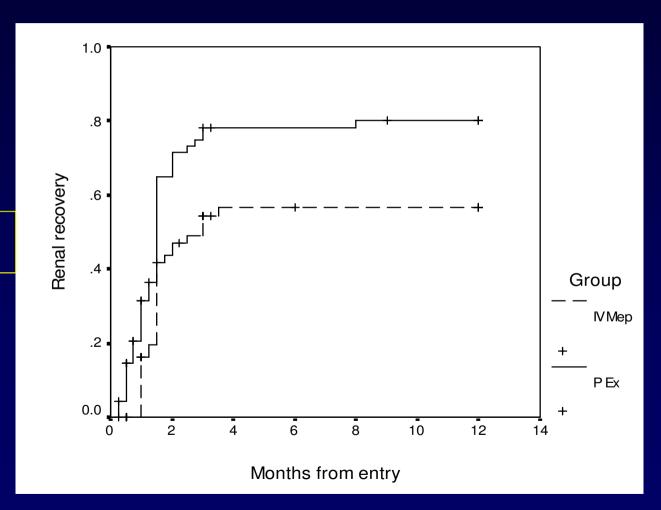


Plasma exchanges MEPEX



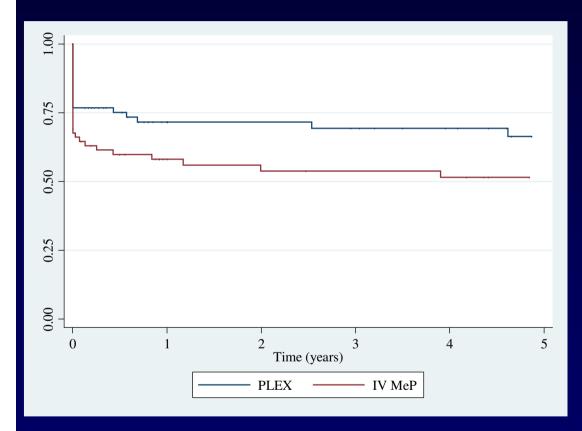
Bénéfice des échanges plasmatiques sur la survie rénale des patients

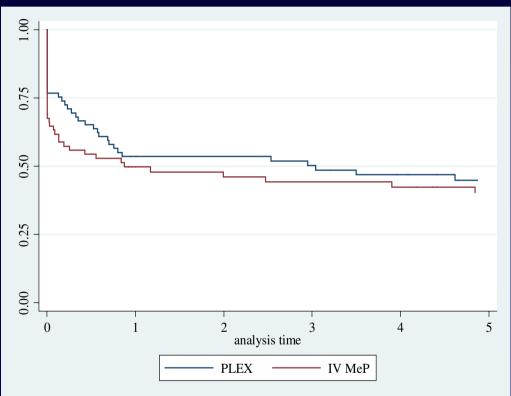
Récupération rénale



Plasma exchanges MEPEX Long-term Follow-up







Hazard ratio for ESRD: 1.53 (95% CI 0.90 to 2.6; p=0.12) Hazard ratio for ESRD or Death: 1.29 (95% CI 0.84 to 1.97; p=0.25)

Traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

Traitement

Immunoglobulines IV

- Modulation du système idiotype-anti-idiotype
- Vascularite ANCA +
- Vascularite ANCA +
 amélioration : 40 % sans rémission
 Richter et al, Arthritis Rheum 1994 ; 37, 9 (supplt) : 1154
- Coût élevé
- Morbidité à long terme mal évaluée
- Traitement d'appoint en association avec IS

PAN-MPA-EGPA-GPA: traitement

- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Echanges plasmatiques
- Immunoglobulines IV
- Biothérapies
- Essais thérapeutiques en cours
- En pratique...

Traitement d'induction des GPA et PAM sévères : Le Rituximab (RTX) est non inférieur au cyclophosphamide (CYC)



Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

Stone JH et al, N Engl J Med, 2010;363:221-32



Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Jones RB et al, N Engl J Med, 2010;363:211-20



Traitement d'induction des GPA et PAM sévères : Le Rituximab est non inférieur au cyclophosphamide

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

1-3 bolus de méthylprednisolone **Prednisone Prednisone** 1 mg/kg/j 1 mg/kg/j + CYC PO + rituximab + placebo- $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ + placebo-CYC rituximab Placebo-**Azathioprine** azathioprine

Critère principal d'efficacité:

BVAS = 0 à 6 mois et prednisone = 0

RTX: 63/99 (64 %)

CYC: 52/98 (53 %)

P<0.001 pour non infériorité

P=0.09 pour supériorité

Sous groupe des patients en rechute

RTX 67 % vs. CYC 42 %

P=0.01 pour supériorité

Stone JH et al, N Engl J Med, 2010;363:221-32



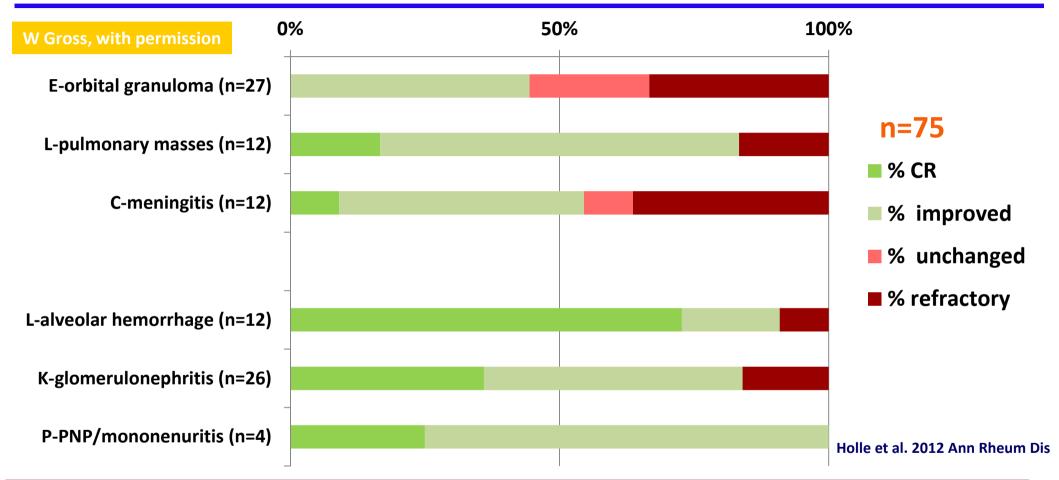
Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Taux de rechute élevé et comparable entre les groupes

Critères d'efficacité	Rituximab (n=99)	CYC-AZA (n=98)	P Value
	nombre (pou		
Rémission complète et prednisone = 0 à 18 mois	39 (39)	32 (33)	0,32
Rémission complète et prednisone <10 mg/j à 18 mois	54 (55)	52 (53)	0,84

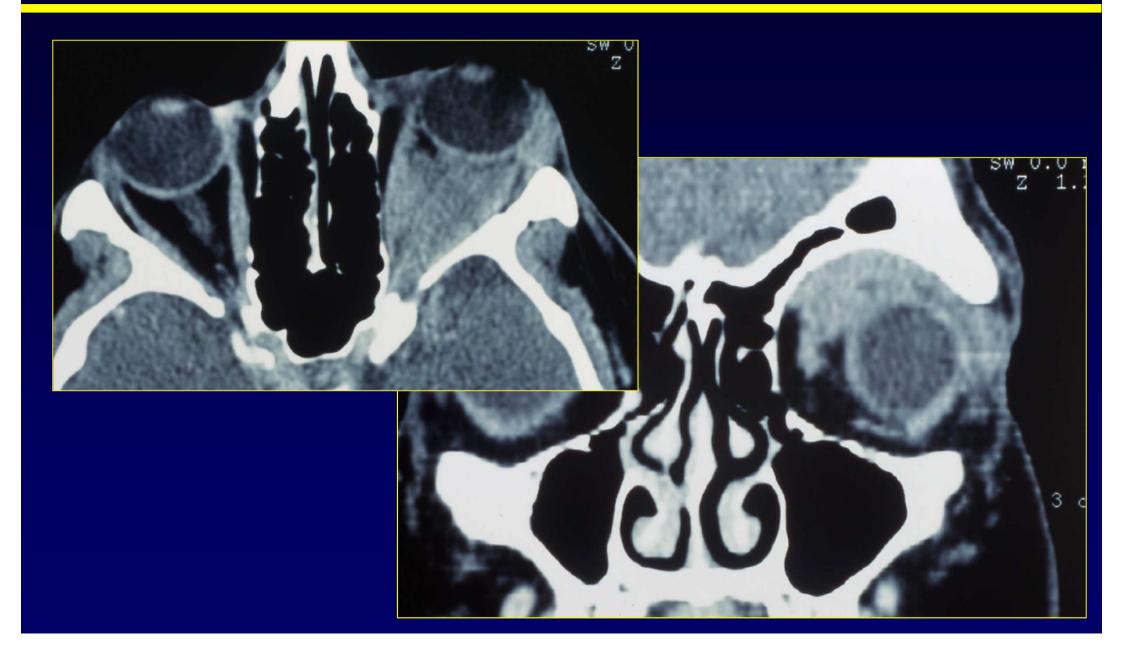


RTX IN REFRACTORY GPA: RTX is more Efficient in Vasculitic than in Granulomatous Manifestations



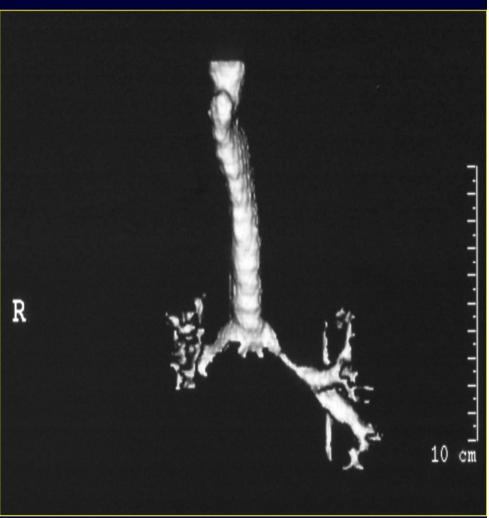
- significant reduction in BVAS and activity of all organ systems (p<0.05)
- higher rate of unchanged/refractory activity in granuloma compared to vasculitis e.g. in orbital granuloma vs. alveolar hemorrhage (p<0.05)

GPA (WEGENER): granulome orbitaire



GPA localisée (WEGENER): quel traitement?







Traitement d'entretien des GPA et PAM sévères : Le Rituximab est supérieur au traitement conventionnel

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*

MAINRITSAN <u>MAIN</u>tenance of remission using <u>RIT</u>uximab for <u>Systemic AN</u>CA-associated vasculitides

Etude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant en traitement d'entretien RTX et AZA

GPA systémique or MPA avec FFS ≥ 1

Nouveaux diagnostics ou après rechute traités par CYC-CS





Traitement d'entretien des GPA et PAM sévères : Le Rituximab est supérieur au traitement conventionnel

115 GPA systémique ou PAM avec FFS ≥ 1

Traitement d'induction

1 g x 3 i.v. méthylprednisolone

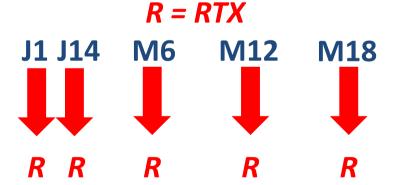
Prednisone (1 mg/kg/j) puis 20 mg/j à 3 mois puis 10 mg/j à 6 mois

Cyclophosphamide i.v. 0,6 g/m² x 3 puis 0,7 g/m² X 3



Traitement d'entretien

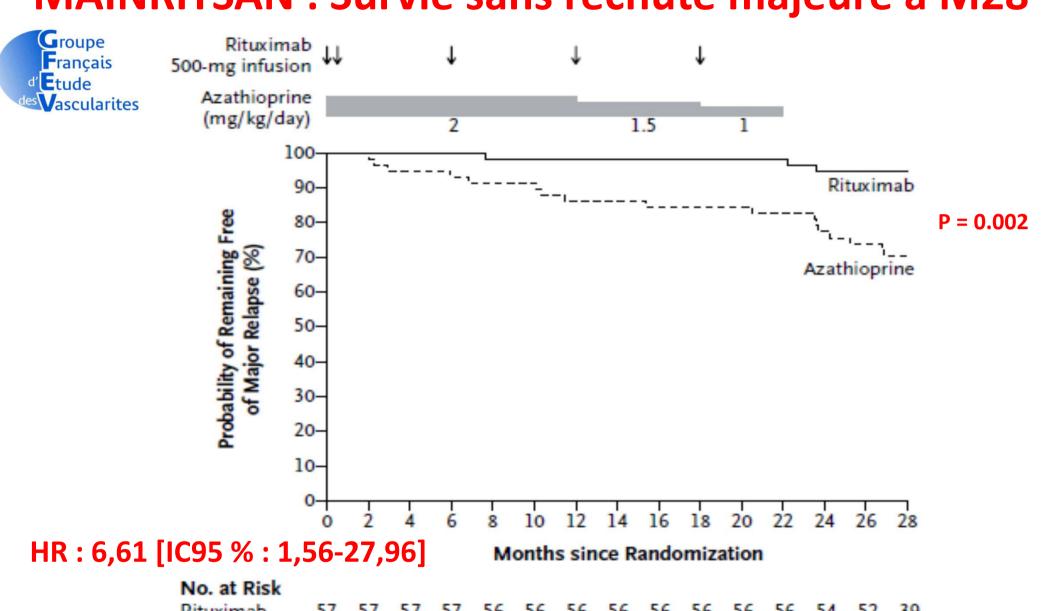
5 perfusions 500 mg en 18 mois Taux de rechute majeure à M28



AZA 2 mg/kg/j puis diminution et arrêt à M22

Critère principal

MAINRITSAN: Survie sans rechute majeure à M28

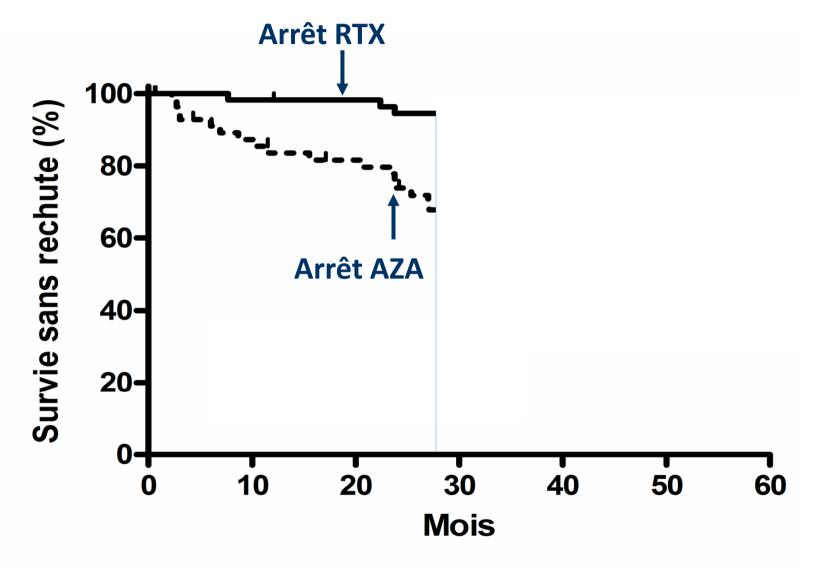


Rituximab 57 57 57 57 56 56 56 56 56 56 56 56 54 52 3 Azathioprine 58 58 55 54 53 53 50 50 48 48 48 47 44 41 3

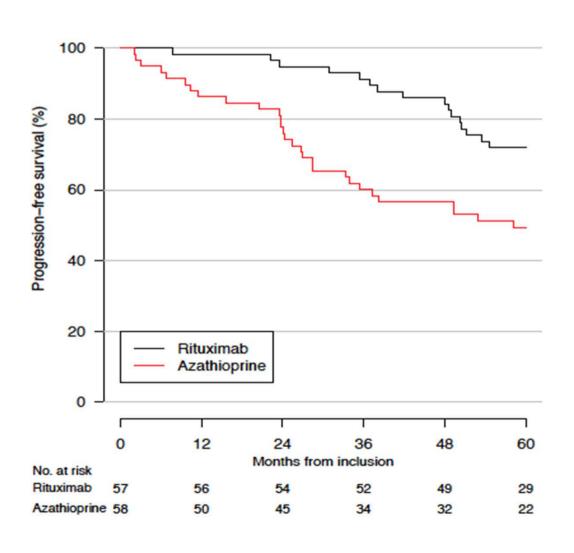
Guillevin, et al. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-80.



EXTENSION de MAINRITSAN Survie sans rechute sévère



Major relapse-free survival at 60 months

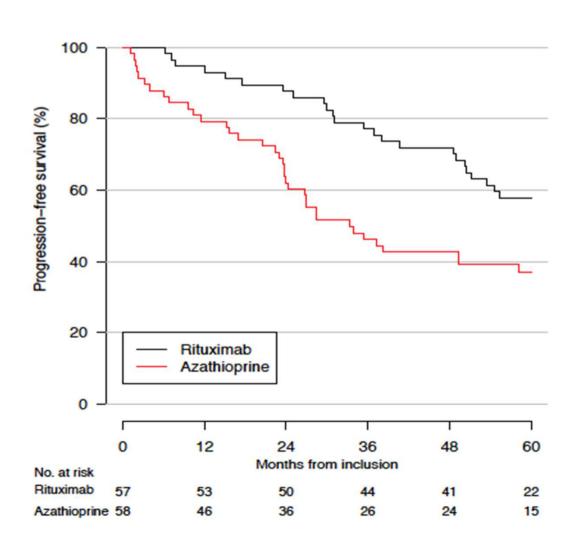


RTX-arm: 16 major relapses AZAarm: 28 major relapses and one death

Major relapse-free survival RTX: 71.9% [61.2; 84.6] AZA: 49.4% [38.0; 64.3]

HR AZA vs RTX: 2.51 [1.35; 4.69], P=0.003

All relapse-free survival at 60 months



RTX-arm: 24 events (11

minors/13 majors)

AZA-arm: 36 events (10

minors/25 majors, one death)

Relapse-free survival rates

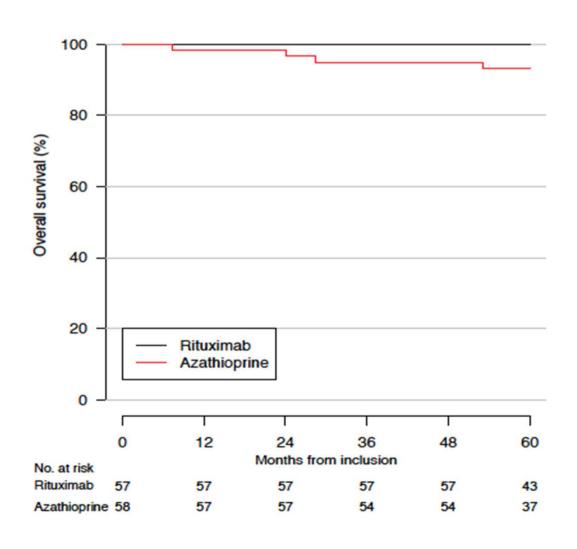
RTX: 57.9% [46.4; 72.2]

AZA: 37.2% [26.5; 52.2]

HR AZA vs RTX:

2.11 [1.19; 3.73], P=0.012

Overall survival at 60 months



RTX-arm: 0 death

AZA-arm: 4 deaths

Cancer

- Relapse with sepsis
- Relapse with CHF
- Mesenteric infarction

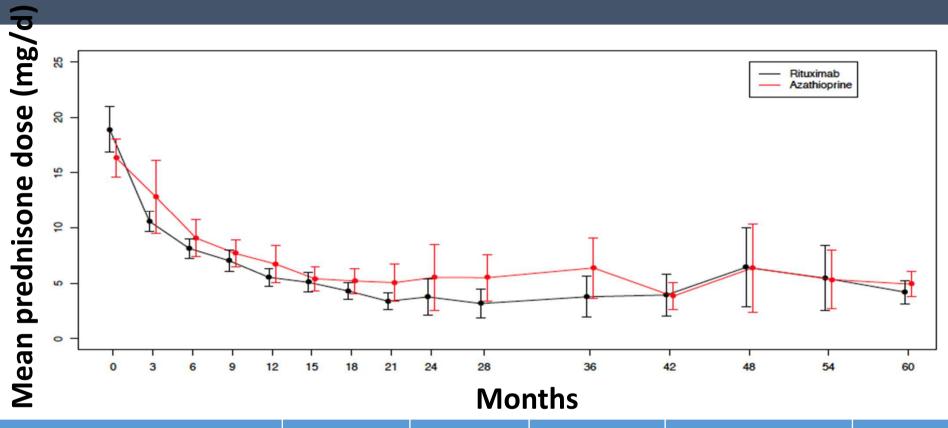
Overall survival rates

RTX: 100% [-]

AZA: 93.0% [86.7; 99.9]

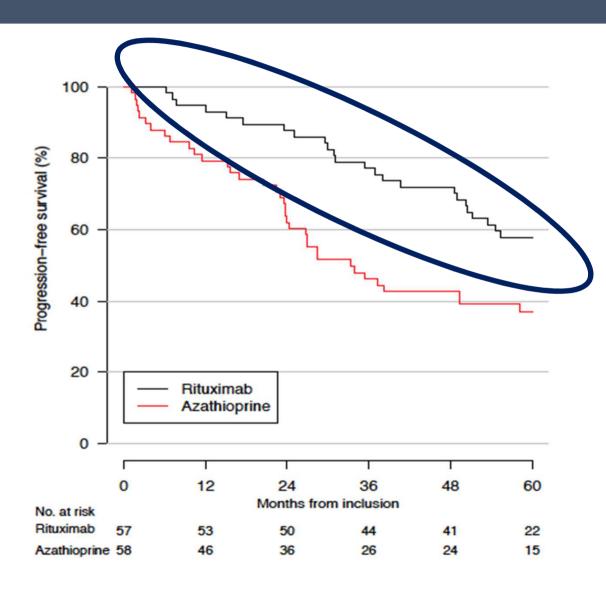
Stratified log-rank test: P=0.045

Cumulative dose of corticosteroids at 60 months



	RTX	AZA	Mean diff.	95% CI	P value
Cumulative dose of prednisone (mg)	9841 (6557)	11767 (6529)	-1964	-4388 ; 461	0.110

Predictive factors of relapse in the RTX-arm



RTX-arm: 24 events (11 minor relapses, 13 major relapses)

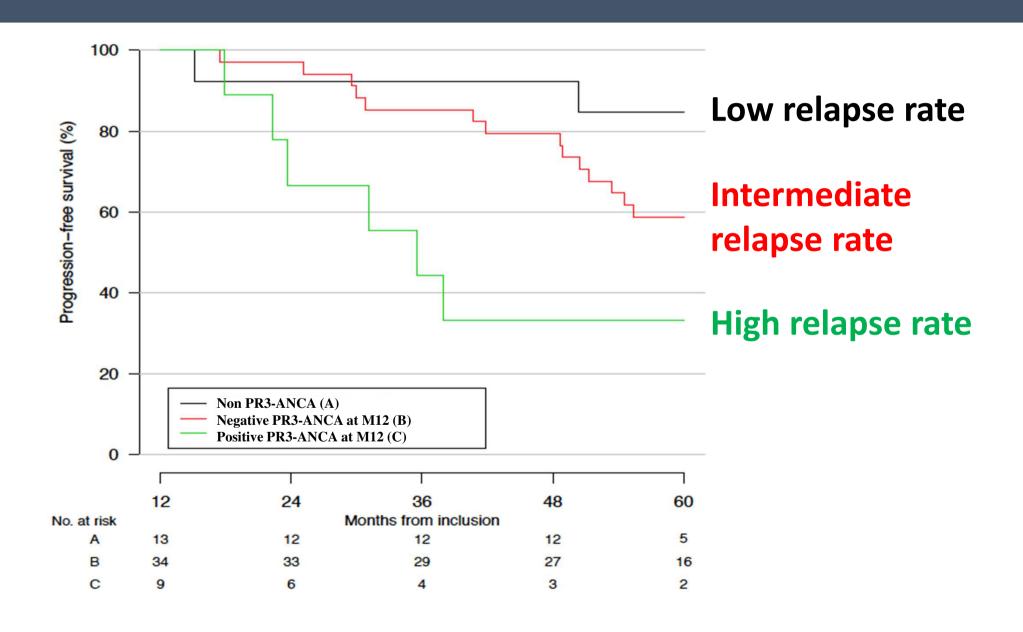
Univariate analysis using Cox model

No multivariate analysis (low number of events)

Predictive factors of relapse in the RTX-arm

Variables	Hazard ratio	95% CI	P-value
GPA (vs. MPA)	3.10	[0.73;13.2]	0.126
PR3-ANCA (vs. others)	4.05	[0.95; 17.2]	0.059
Creatinin >200 µmol/L	0.43	[0.13; 1.45]	0.174
Persistent ANCA at inclusion (vs. negative ANCA)	1.51	[0.67 ; 3.41]	0.317
ANCA status at M6	1.17	[0.51; 2.66]	0.718
Positive CD19 at M6	1.00	[0.98; 1.02]	0.680
ANCA status at M12	2.21	[0.90; 5.44]	0.084
Positive CD19 at M12	1.00	[0.97; 1.01]	0.637

Predictive factors of relapse in the RTX-arm



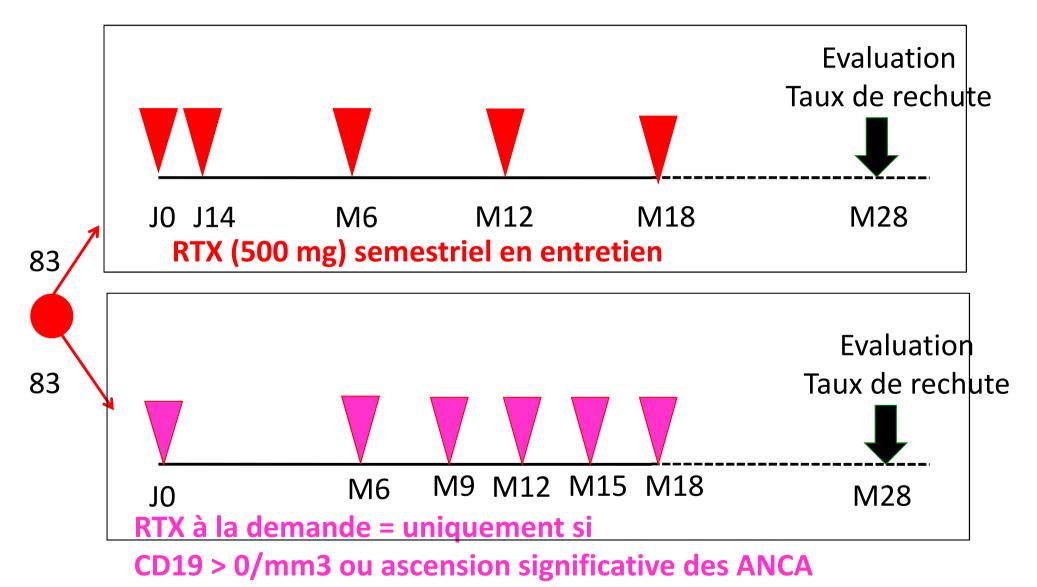


MAINRITSAN2: Objectifs

- Principal
 - Après un traitement d'induction de CS + MTX ou + CYC ou + RTX
 - pour une première poussée ou une rechute
 - Evaluer l'efficacité de deux modalités d'administration du rituximab
 - pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites systémiques associées aux ANCA
- Secondaire
 - Evaluer la tolérance du rituximab



MAINRITSAN2: Design



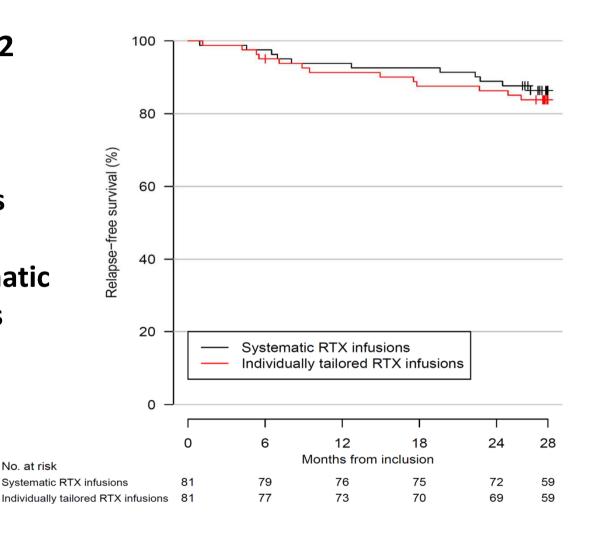
Primary endpoint at M28

21 (13%) patients suffered 22 relapses:

- 14 (17.3%) in 13 individually taylored infusion arm patients

- 8 (9.9%) in 8 systematic **RTX** infusion patients (P=0.22)

No. at risk



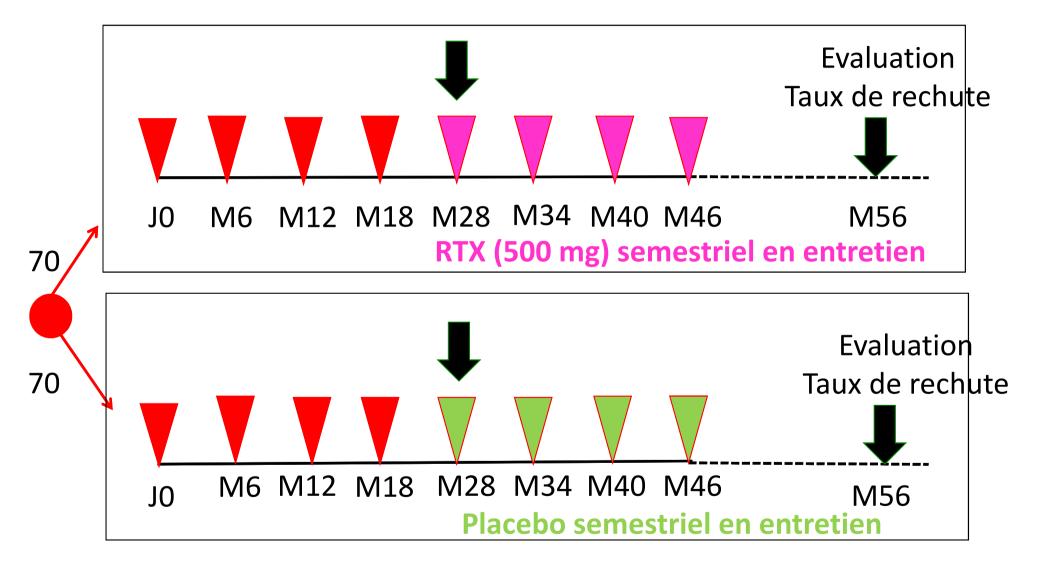


MAINRITSAN3: Objectifs

- Principal
 - Evaluer la durée optimale du traitement d'entretien par rituximab
 - pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites systémiques associées aux ANCA
- Secondaire
 - Evaluer la tolérance du rituximab



MAINRITSAN3 en cours : Design





Conclusions du RTX dans la GPA

- RTX en traitement d'induction (AMM FDA, EMA) :
 - le RTX n'est pas moins efficace que CYC
 - Tolérance identique
 - Le RTX est plus efficace que le CYC si rechute.
 - Intérêt préservation stérilité (femme> 30 ans) et réfractaire
- RTX en prévention des rechutes (AMM FDA) :
 - Le RTX est plus efficace que l'AZA
 - Il divise par 6 la probabilité de rechute majeure à M28
 - => Le RTX devient le ttt de référence en entretien.
- MAINRITSAN 2 détermine s'il faut traiter pdt 18 mois :
 - systématiquement tous les 6 mois par RTX
 - ou à la demande selon CD19 et ANCA
- MAINRITSAN 3 recherche la durée optimale (2 vs 4 ans).





www.vascularites.org Hôpital Cochin, Paris, France