

# Granulomatose avec polyangéite Polyangéite microscopique

Xavier Puéchal, MD, PhD

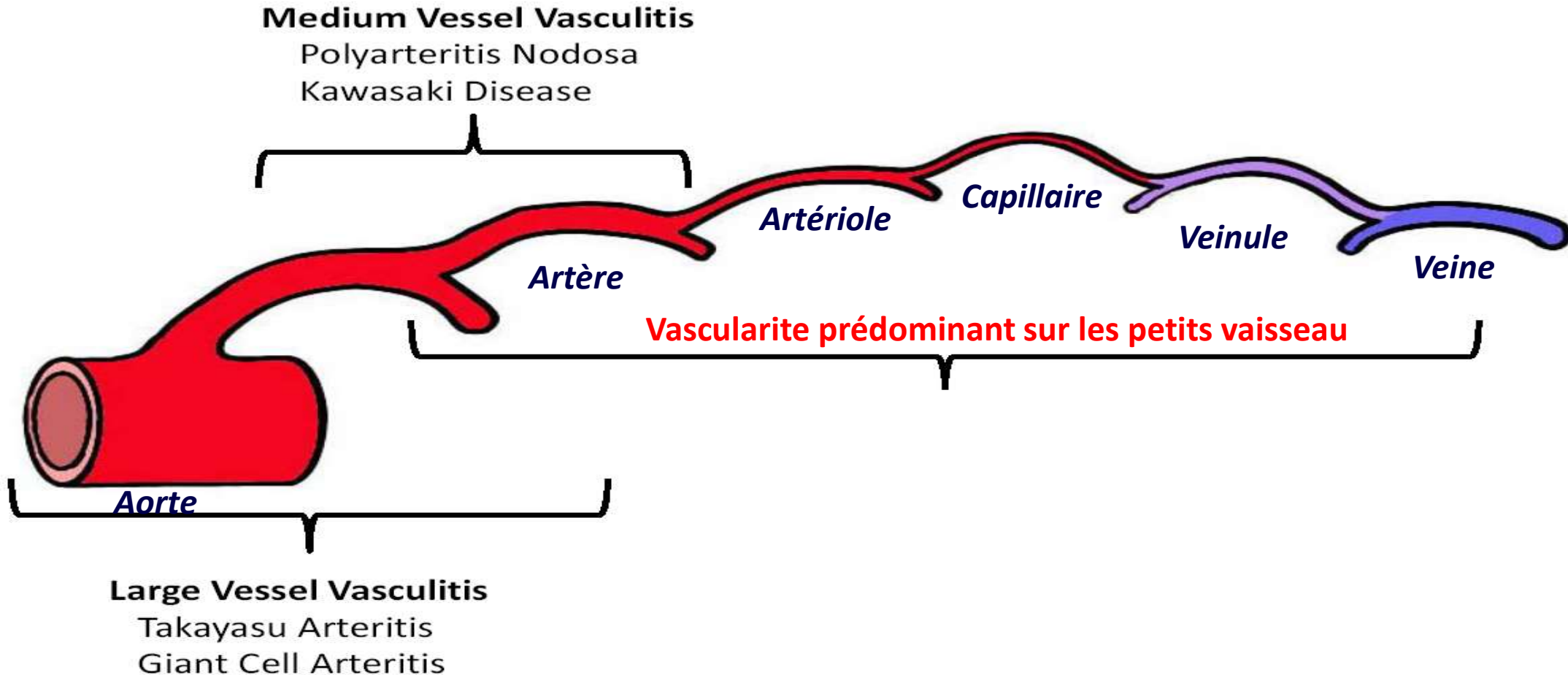
Centre de Référence des  
Maladies auto-immunes systémiques rares  
d'Ile de France  
Hôpital Cochin

Université Paris Descartes

<http://www.vascularites.org>

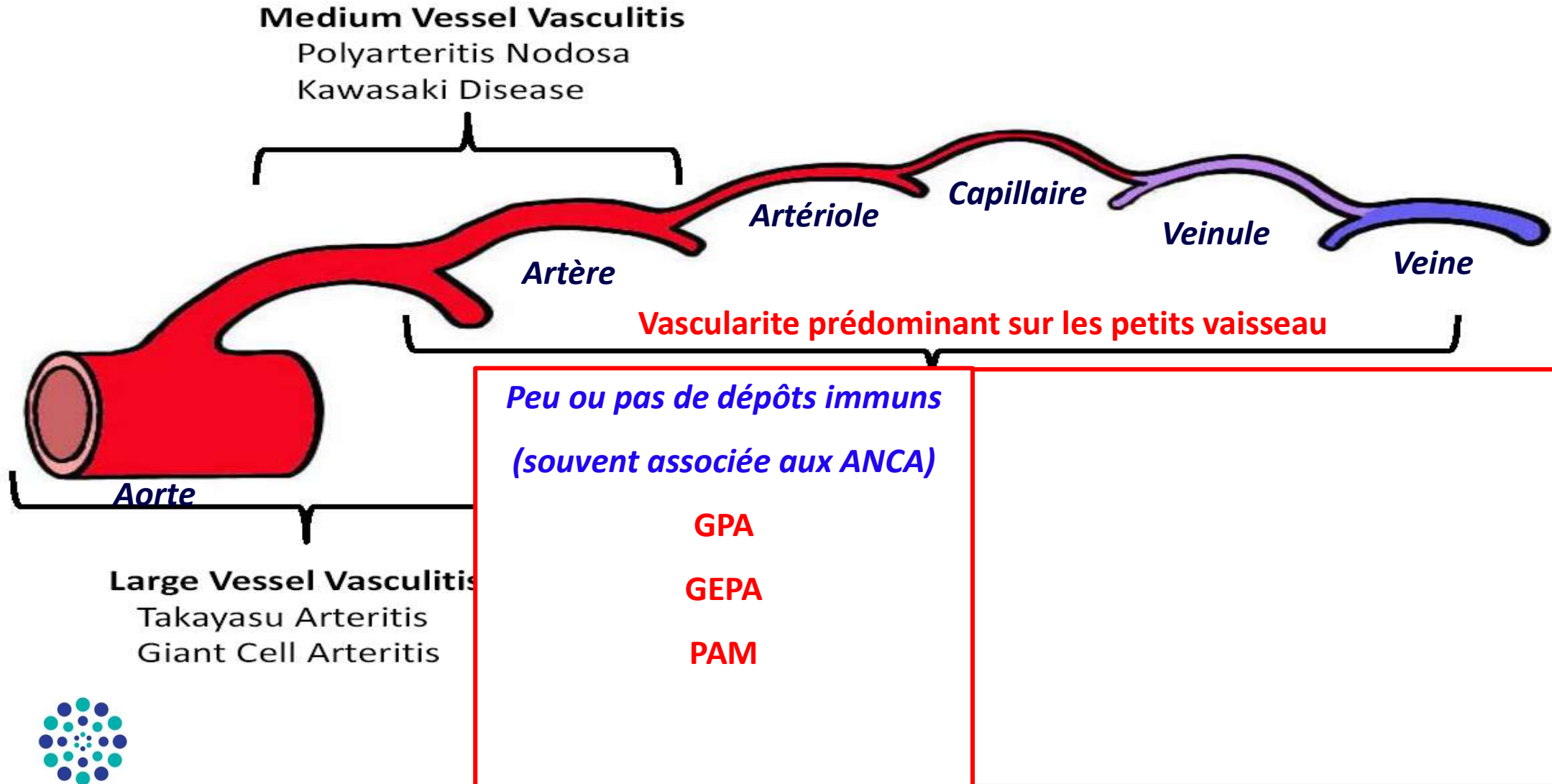
# 2012 Conférence Internationale de Consensus Révisé de Chapel Hill

## Nomenclature des Vascularites



# 2012 Conférence Internationale de Consensus Révisé de Chapel Hill

## Nomenclature des Vascularites



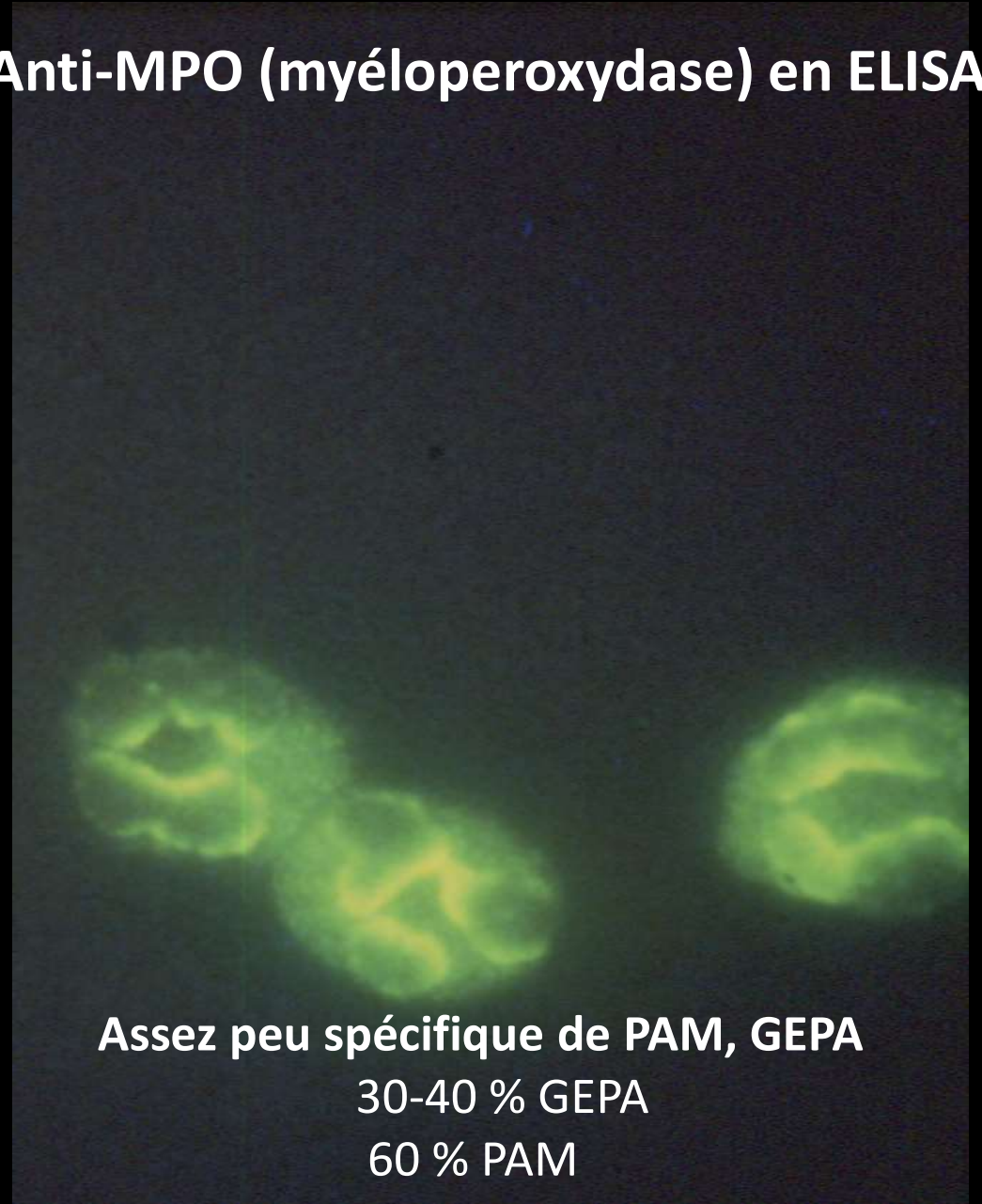
## cANCA en IF

Anti-PR3 (protéinase 3) en ELISA

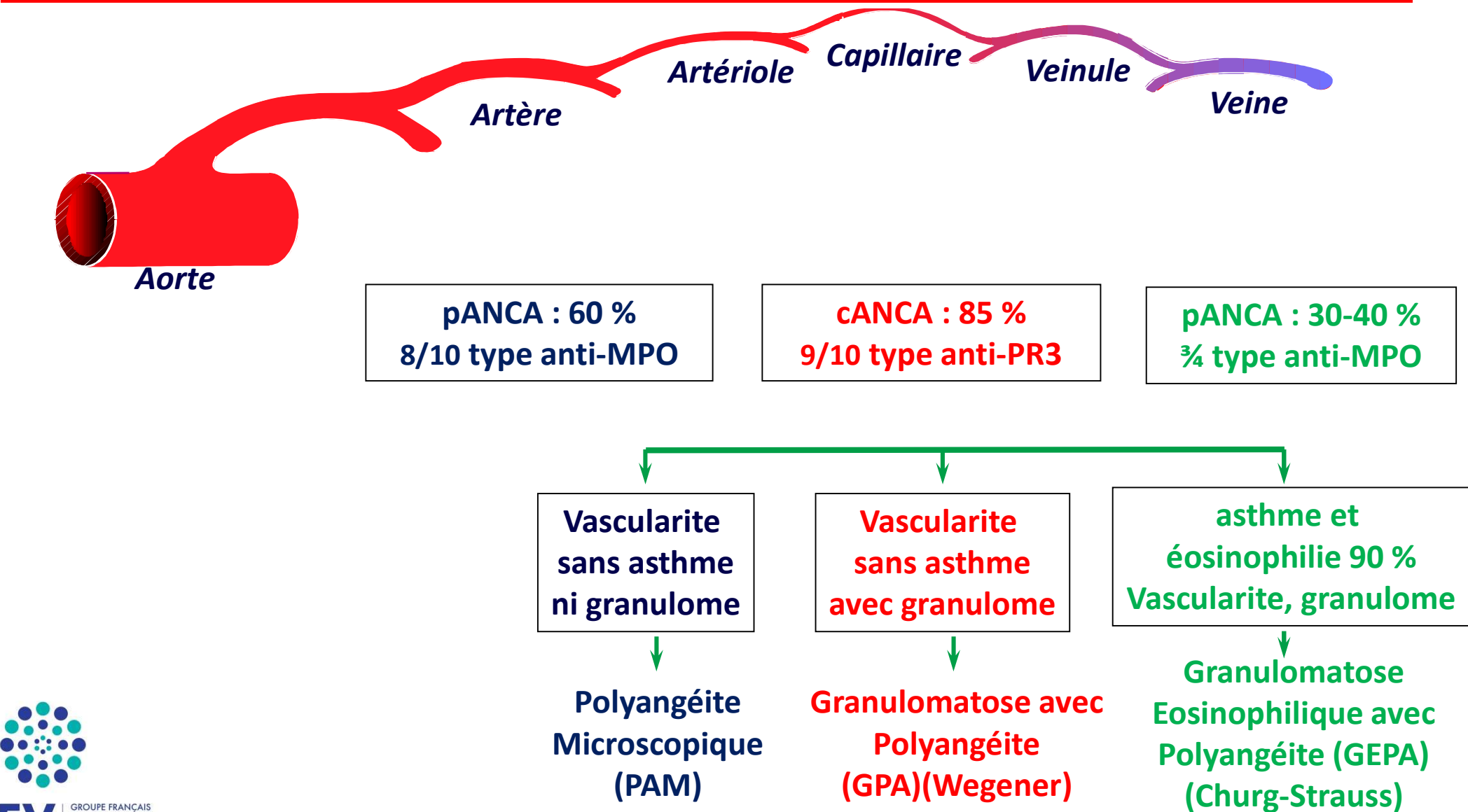


## pANCA en IF

Anti-MPO (myéloperoxydase) en ELISA

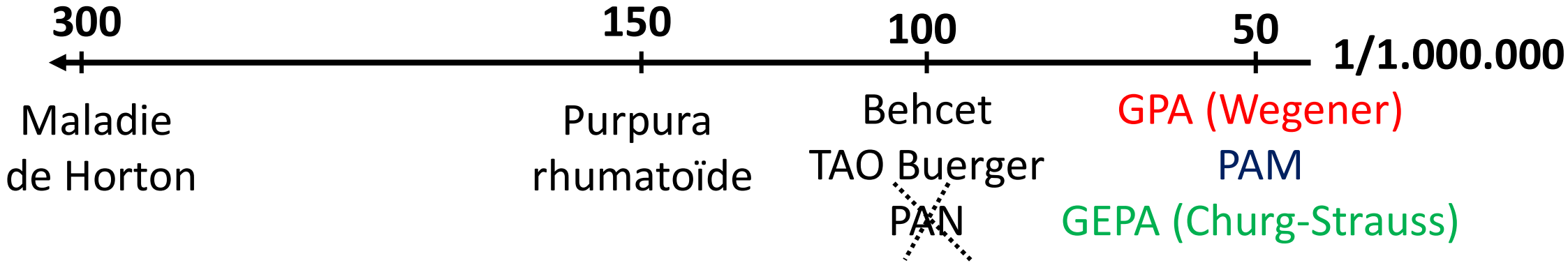


# Principales manifestations et type d'ANCA au cours des vascularites associées aux ANCA





# Prévalence au sein des vascularites



La prévalence des vascularites associées aux ANCA a augmenté depuis 1980s

Seine St Denis  
1.093.515 hab  
2004

Suède  
287.479 hab  
2007

Norvège  
478.000 hab  
2013

USA  
Minnesota  
2017

PAM : 25,1  
GPA : 23,7  
GEPA : 10,7  
PAN : 30,7

PAM : 94  
GPA : 160  
GEPA : 14  
PAN : 31

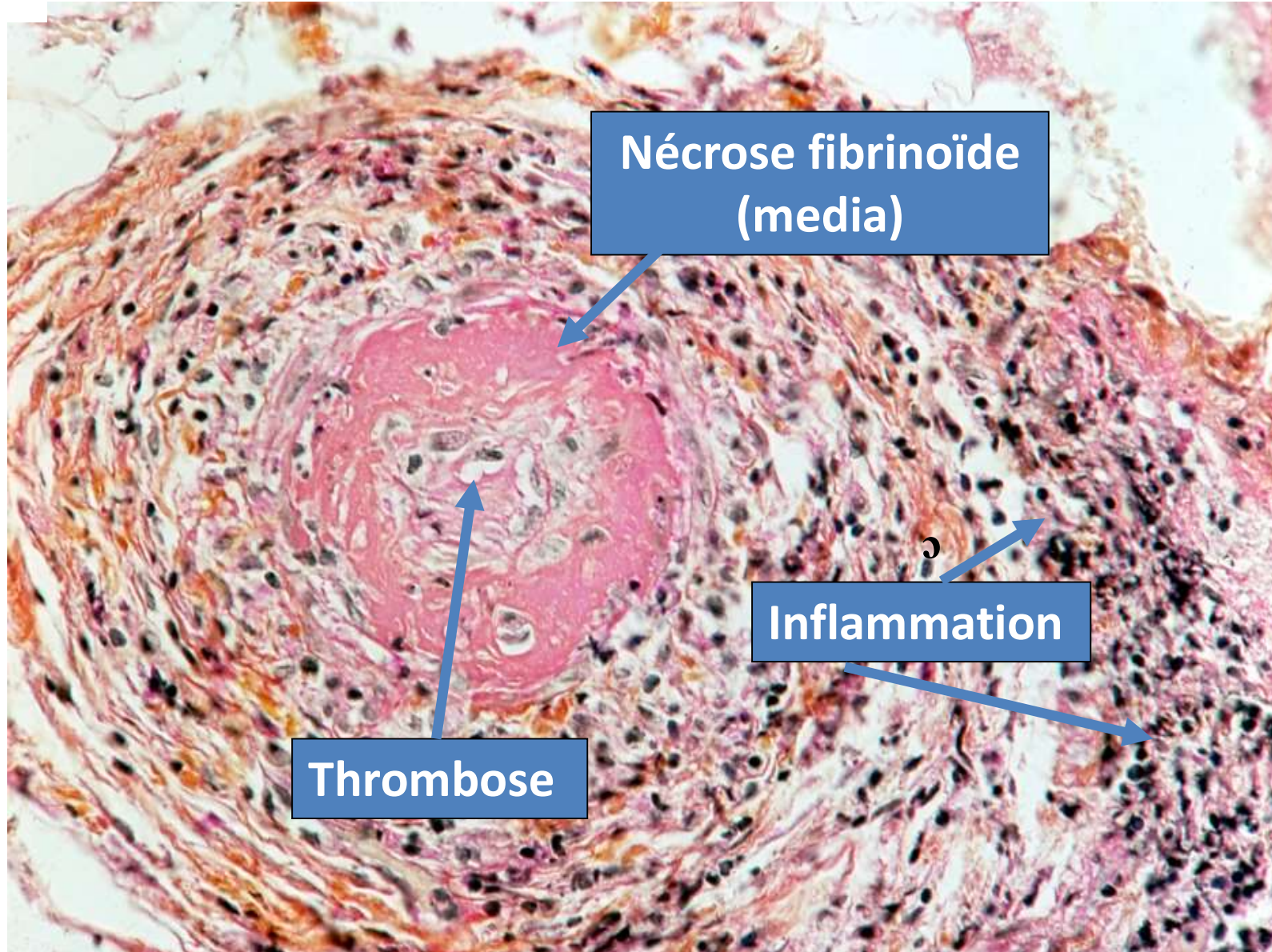
PAM : 58,2  
GPA : 261  
GEPA : 32,9

PAM : 184  
GPA : 218  
GEPA : 18  
PAN : -

par millions d'habitants adultes

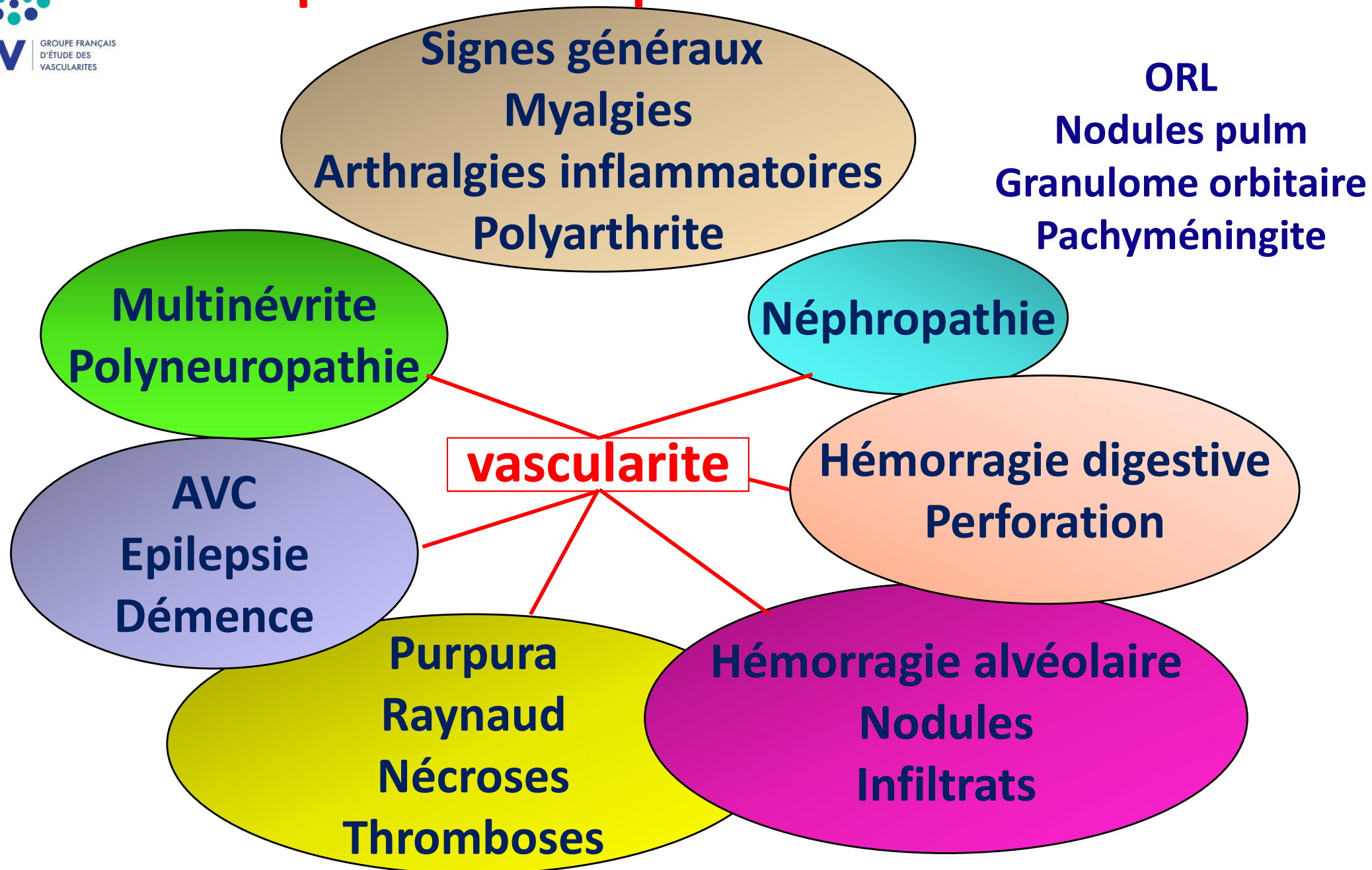


# Vascularite nécrosante systémique





# Expression clinique des vascularites





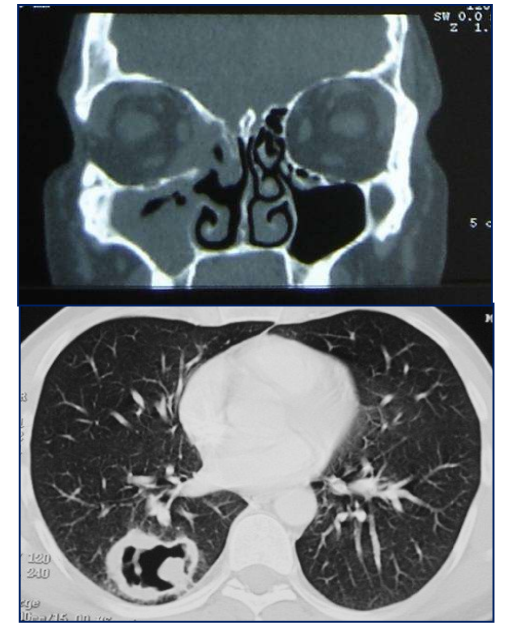
## Granulomatose avec polyangéite (Wegener)

- Vascularite nécrosante affectant surtout les petits vaisseaux,
- touche préférentiellement les **voies aériennes supérieures, le poumon et les reins.**
- Une vascularite oculaire, une capillarite pulmonaire avec **hémorragie alvéolaire** ou rénale avec **glomérulonéphrite extracapillaire** sont fréquentes.
- La triade histologique classique de la GPA associe des granulomes, une vascularite nécrosante et une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire.
- **Des ANCA sont présents dans 90 % des GPA actives (cANCA anti-PR3 dans 75 % des cas) mais dans 15 % des cas anti-MPO +.**

# Phénotypes de granulomatose avec polyangéite (Wegener)

## Atteinte granulomateuse

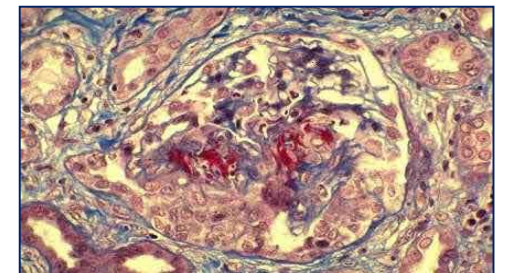
- Atteinte ORL
- Nodules pulmonaires



---

## Atteinte vascularitique

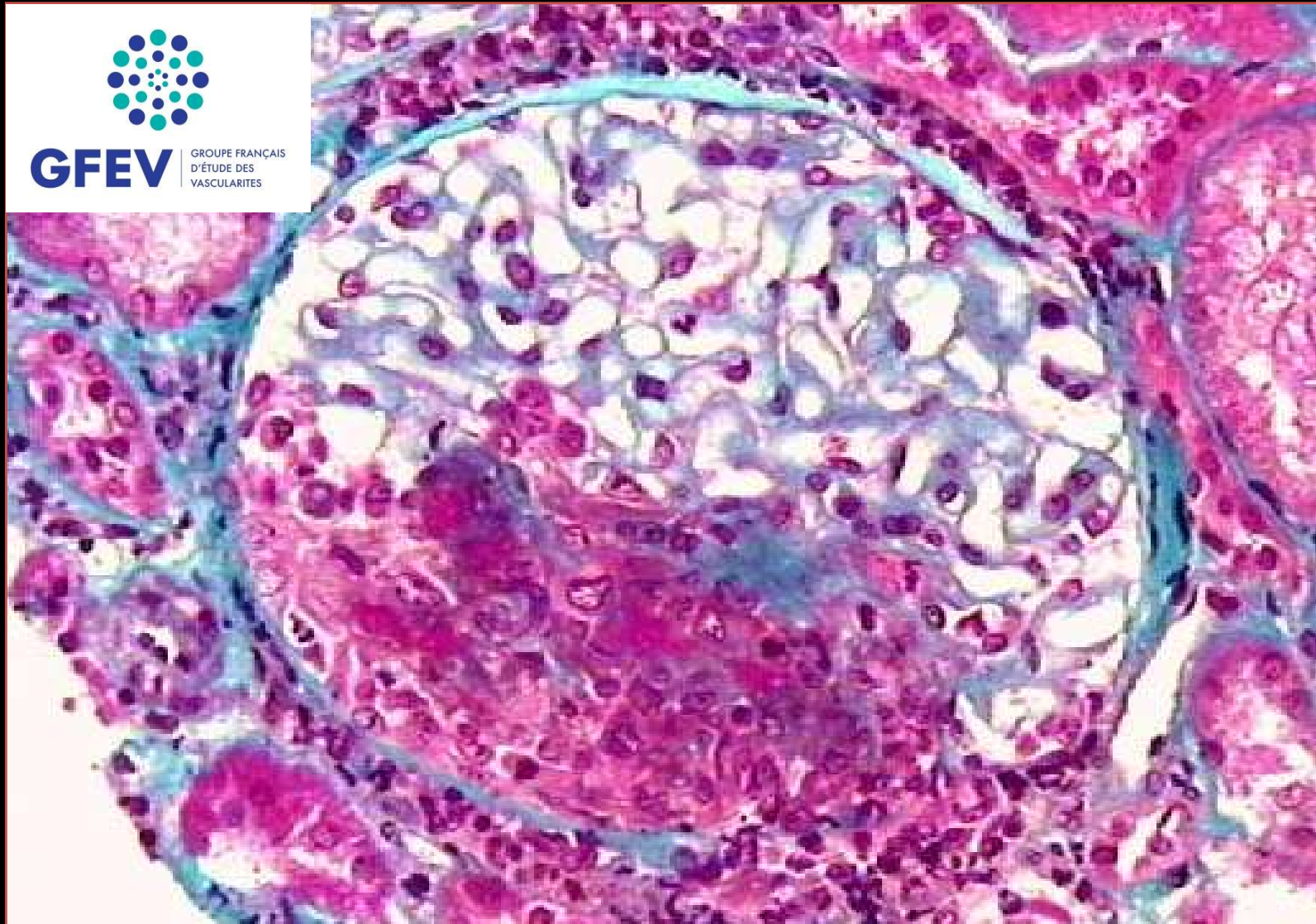
- Hémorragie alvéolaire
- Glomérulonéphrite rapidement progressive





**GFEV** GROUPE FRANÇAIS  
D'ÉTUDE DES  
VASCULARITES

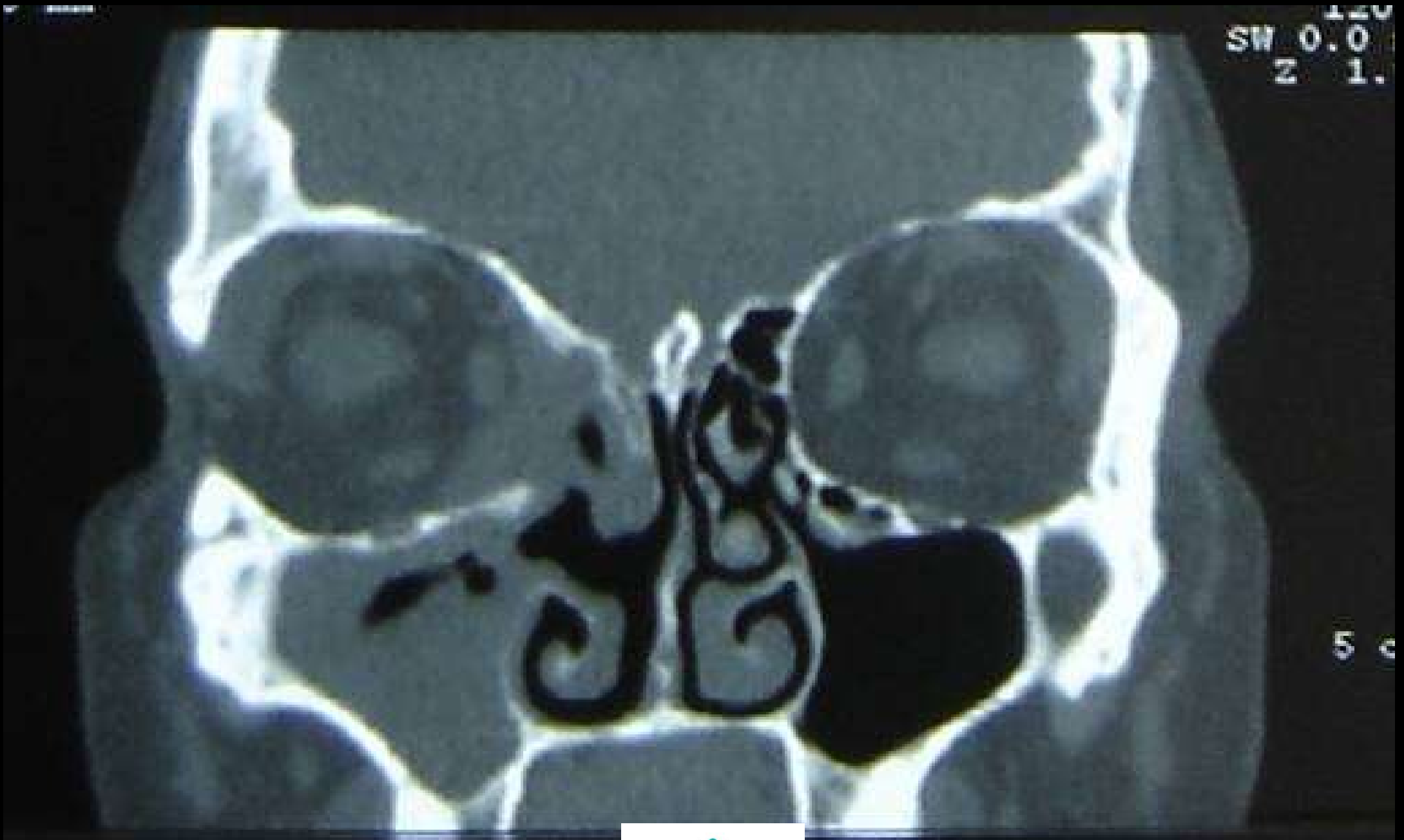
# Prolifération extracapillaire (GNEC)





**GFEV**

GRUPE FRANÇAIS  
D'ÉTUDE DES  
VASCULARITES



**GFEV** GROUPE FRANÇAIS  
D'ÉTUDE DES  
VASCULAITES

611 62 ANS  
733-09  
. 0 mm

140kV, 240mAs  
SC 350mm  
SH 1.2mm  
ST 1.1s  
Z 1.49



  
**GFEV** GROUPE FRANÇAIS  
D'ÉTUDE DES  
VASCULARITES

P

L

C1 -510  
H1 2500



**GFEV** GROUPE FRANÇAIS  
D'ÉTUDE DES  
VASCULAITES



# 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.

# GPA Wegener

Asthme- éosino	non
peau	40%
rein	80%
poumon	90%
ORL	90%
muscle- articul.	60%
SNP	50%
TD	50%

ANCA

cANCA PR3 : 85%  
cANCA PR3 : 60%

granulome

oui

# GPA Wegener

# 795 GPA



	non	
Asthme- éosino		
peau	40%	33%
rein	80%	56%
poumon	90%	68% (dont nodules : 41%)
ORL	90%	80%
muscle- articul.	60%	27-52%
SNP	50%	19%
TD	50%	11%

ANCA

cANCA PR3 : 85%  
cANCA PR3 : 60%

ANCA (ELISA) : 91%  
ANCA PR3 : 75%  
ANCA MPO : 16%

granulome

oui

# Granulomatose de Wegener : critères classification ACR (2)

- Ulcérations buccales douloureuses ou non, écoulement nasal purulent ou sanglant
- nodules pulmonaires ou infiltrats fixes ou cavités
- hématurie microscopique ou rouleaux de GR dans le sédiment urinaire
- biopsie : infiltrats granulomateux dans la paroi d'une artère ou en péri ou extra-vasculaire autour d'une artère ou artériole





# Polyangéite microscopique

- Vascularite nécrosante touche préférentiellement les petits vx **sans granulome** extravasculaire.
- La capillarite est souvent responsable d'une **glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale**, associée à une prolifération extracapillaire.
- Elle peut s'associer à une **hémorragie alvéolaire** (syndrome pneumo-rénal).
- La polyangéite microscopique est associée **aux ANCA de type anti-myéloperoxydase (anti-MPO)** dans plus de 60 % des cas.

---

## PAM

---

Asthme-  
éosino

non

peau

40%

rein

90%

poumon

50%

ORL

35%

muscle-  
articul.

60%

SNP

30%

TD

50%

ANCA

pANCA MPO : 60%

granulome

non

378 PAM



PAM

Asthme-  
éosino

non

peau

41%

40%

rein

74%

90%

poumon

40% (dont PID : 14.6%)

50%

ORL

13%

35%

muscle-  
articul.

40-45%

60%

SNP

32%

30%

TD

16%

50%

ANCA

ANCA PR3 : 4.5%

pANCA MPO : 93%

pANCA MPO : 60%

granulome

non



# Diagnostic différentiel PAM versus Périartérite noueuse

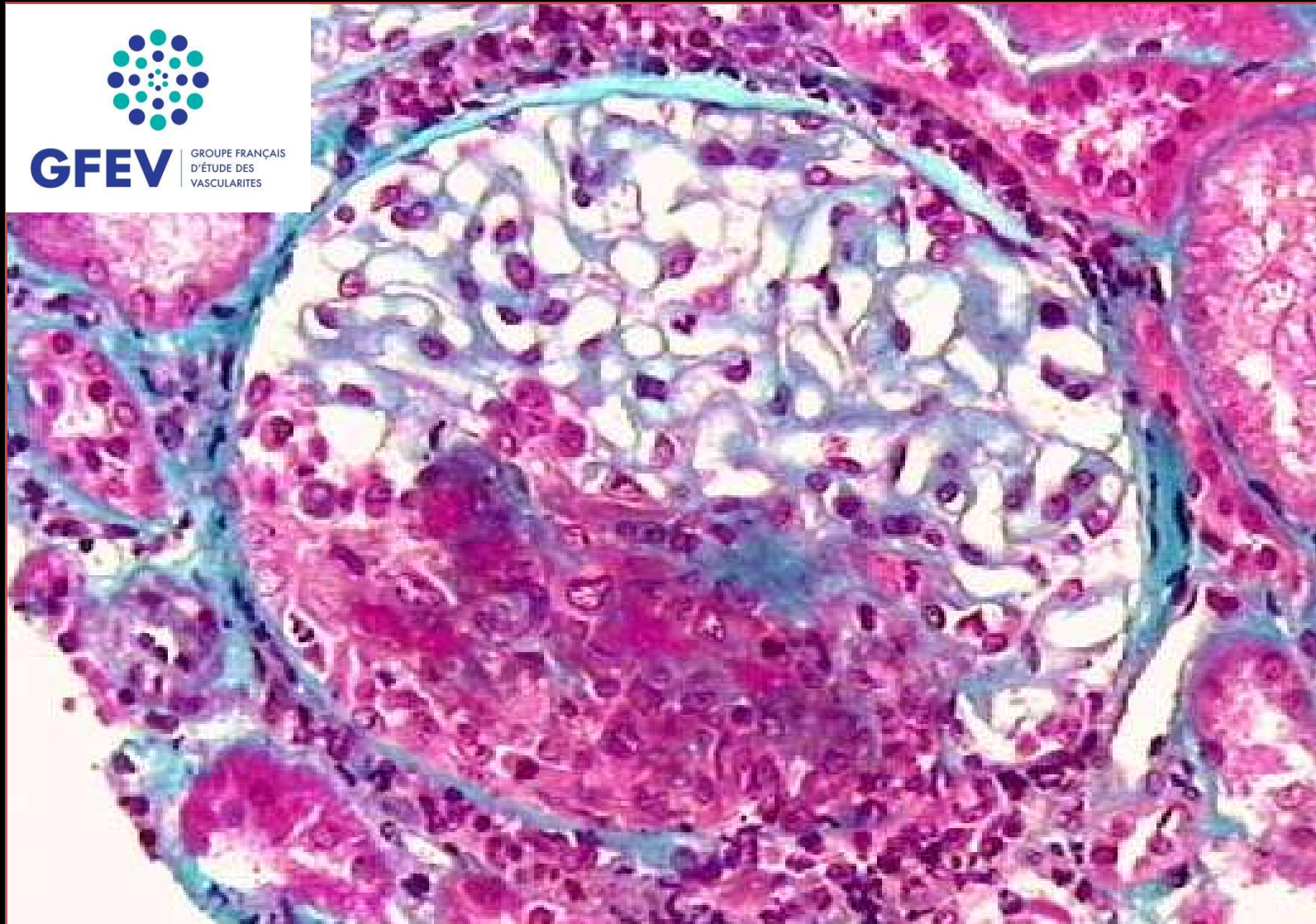
**GFEV** GROUPE FRANÇAIS  
D'ÉTUDE DES  
VASCULAITES

	<b>PAM</b>	<b>PAN</b>
<b>Atteinte pulmonaire</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>Atteinte glomérulaire</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>Atteinte vasculaire rénale</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>
<b>ANCA</b>	<b>&gt; 60%</b>	<b>Non</b>
<b>VHB</b>	<b>Non</b>	<b>Rare</b>
<b>Vaisseaux préférentiellement atteints</b>	<b>Petits</b>	<b>Moyens</b>
<b>Granulomes</b>	<b>Non</b>	<b>Rare</b>





# Prolifération extracapillaire (GNEC)





**GFEV**

GRUPE FRANÇAIS  
D'ÉTUDE DES  
VASCULARITES

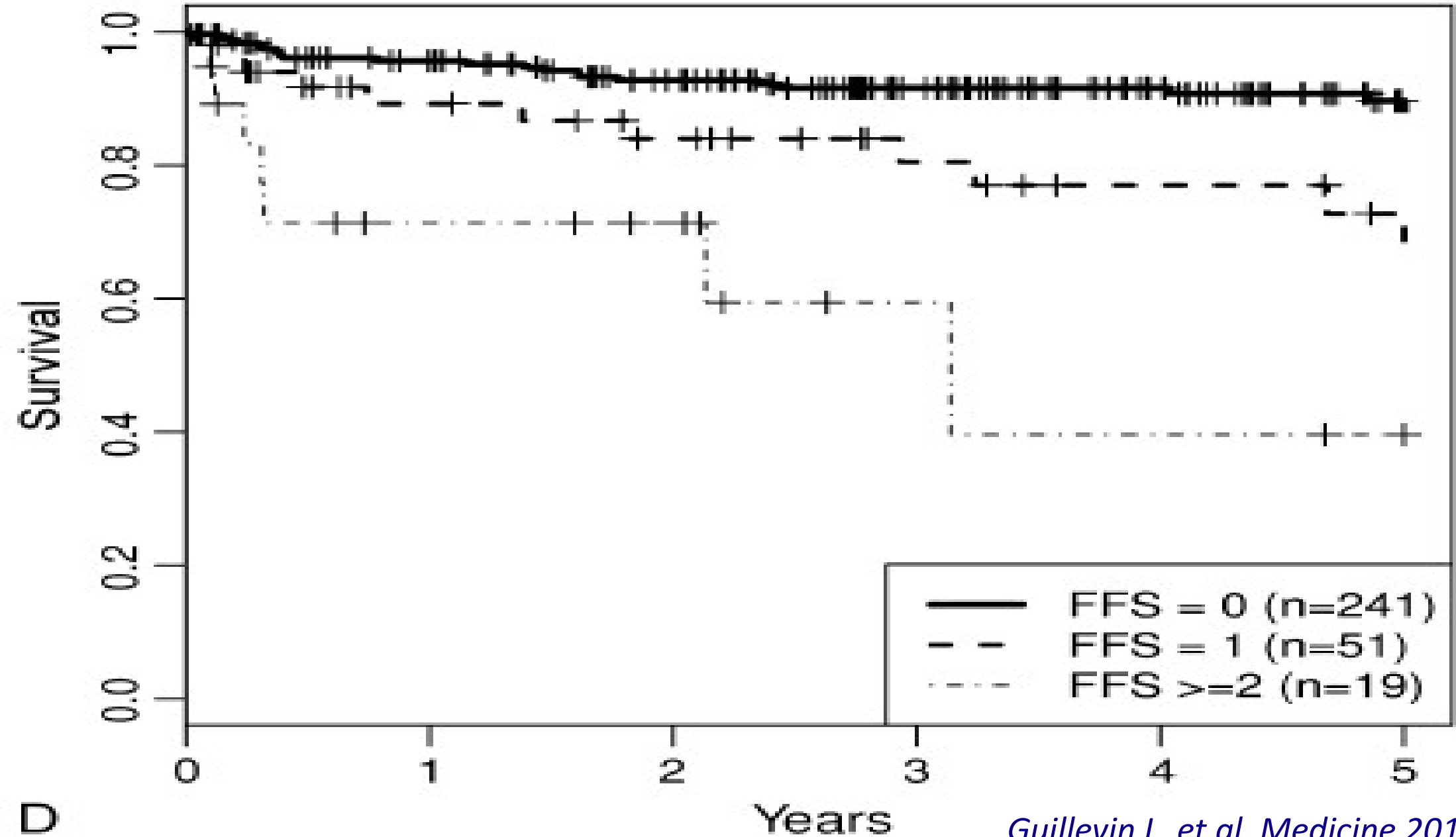
# 2011 Revised Five Factor Score GEPA-PAM-GPA-PAN

## Aggravation du pronostic vital

- Âge > 65 ans
- Créatininémie > 150  $\mu\text{mol/l}$
- Atteinte digestive sévère
- Insuffisance cardiaque clinique
- Absence d'atteinte ORL pour GPA et GEPA

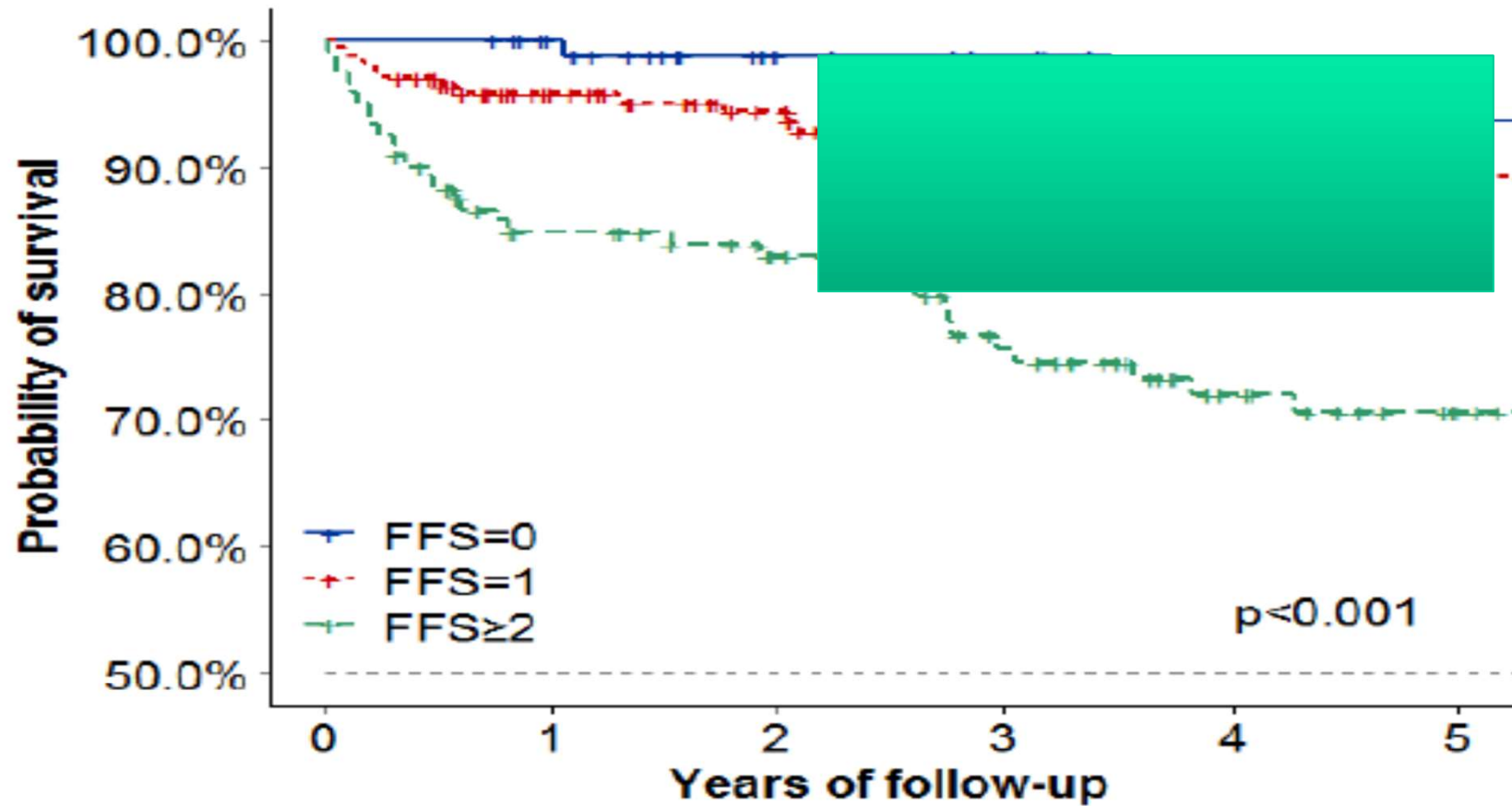
Le FFS est la somme des items qui rapporte chacun 1 point

# Taux de survie de 311 GPA selon FFS 2011



# Taux de survie de 378 PAM selon FFS 2011

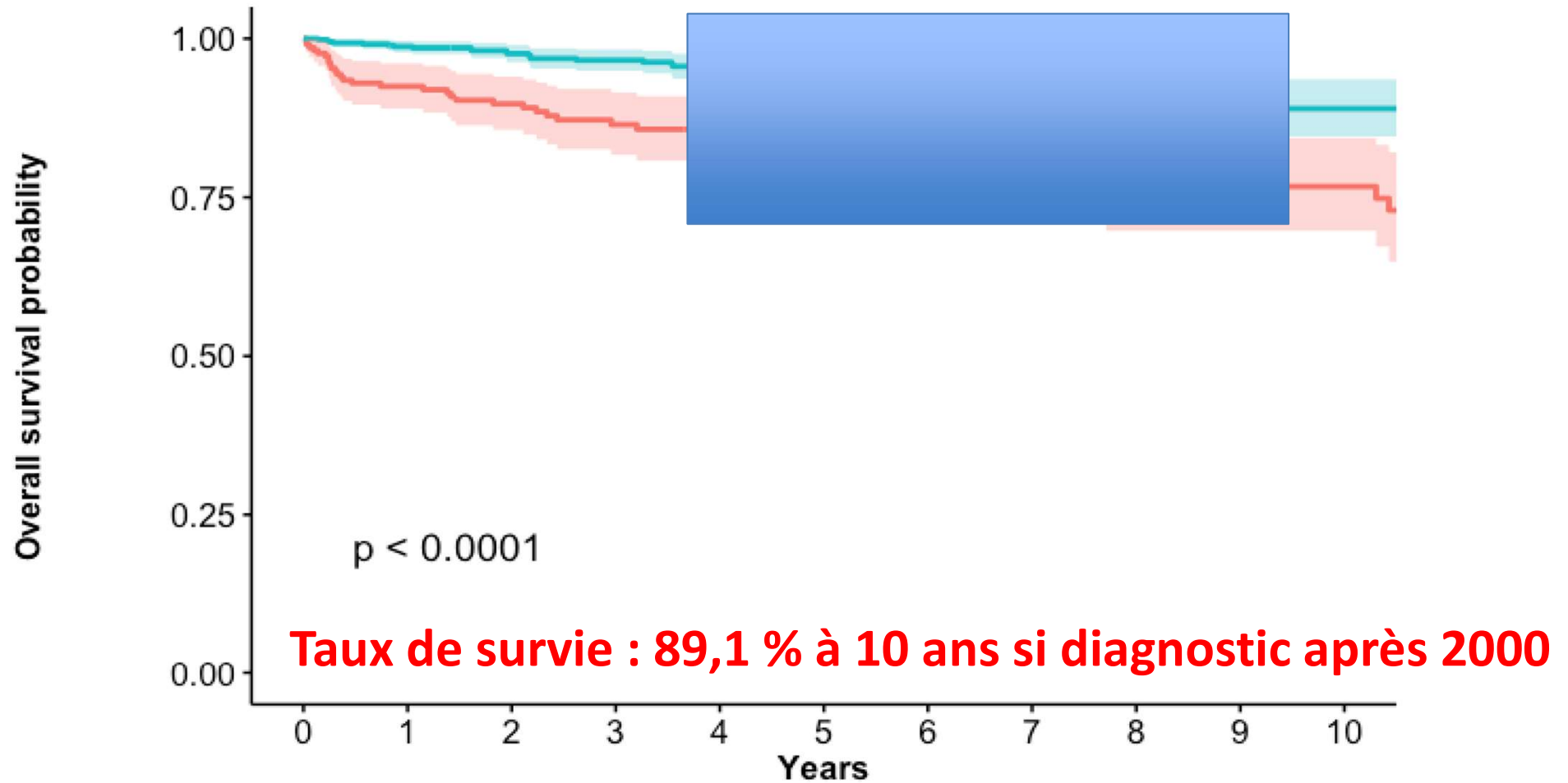
**B**



number at risk

FFS=0	88	83	68	64	58	53
FFS=1	169	144	124	98	91	76
FFS $\geq$ 2	121	94	84	69	53	44

# Survie de 795 GPA selon la date du diagnostic

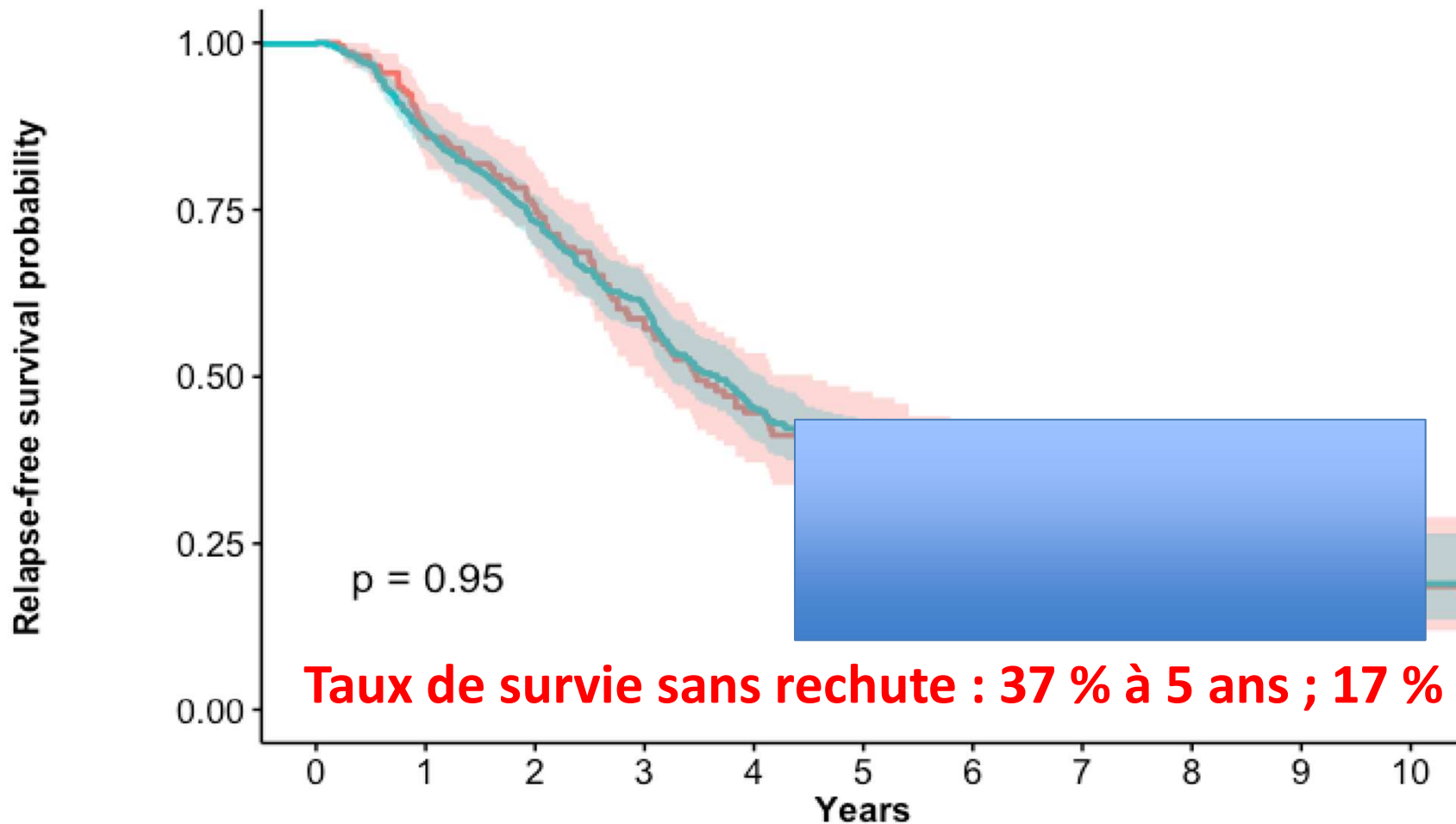


N at risk

before 2000	215	181	150	118	106	90	76	67	53	43	41
after 2000	581	506	406	327	262	220	157	116	93	69	51



# Survie sans rechute 795 GPA selon date du diagnostic

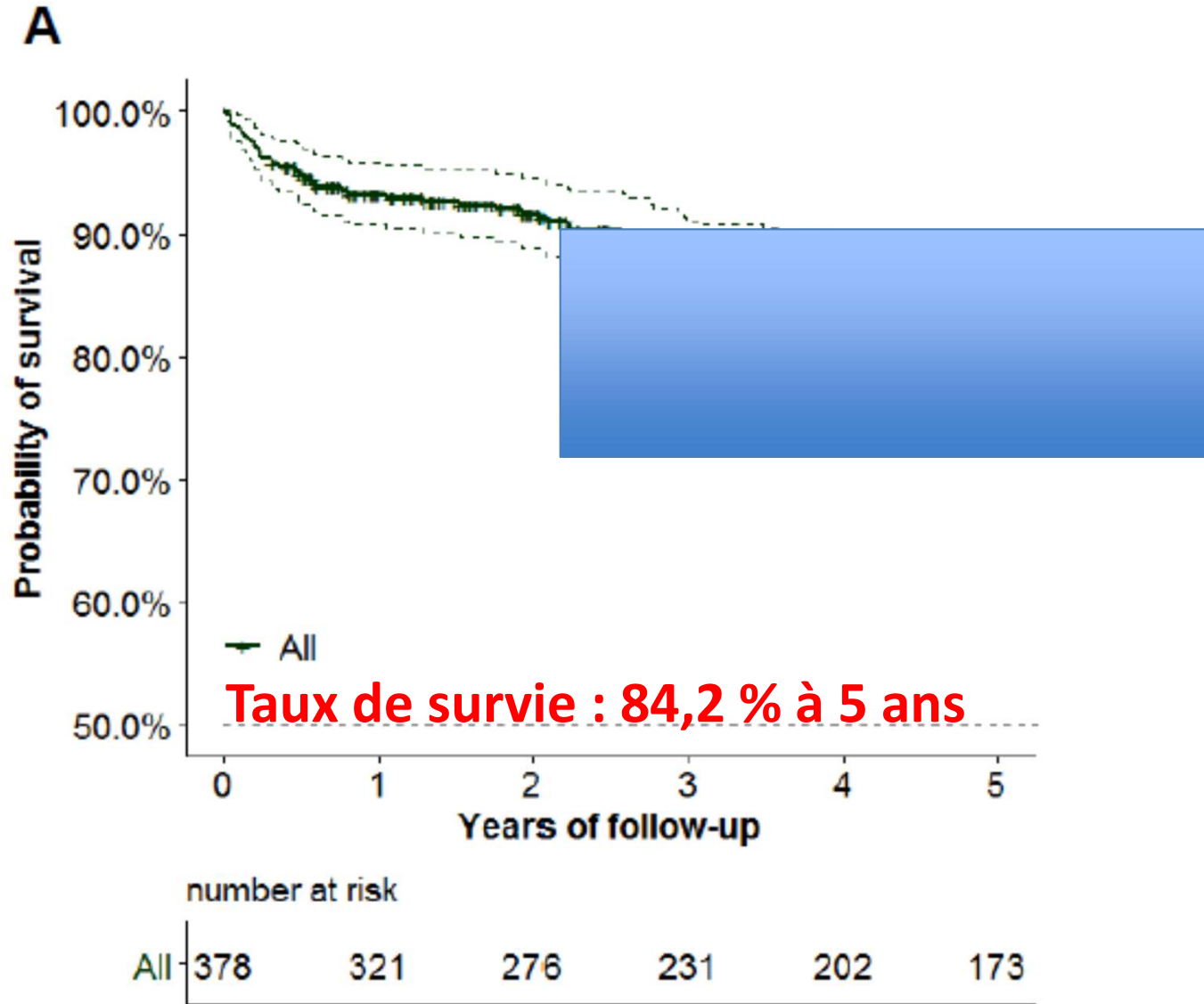


N at risk

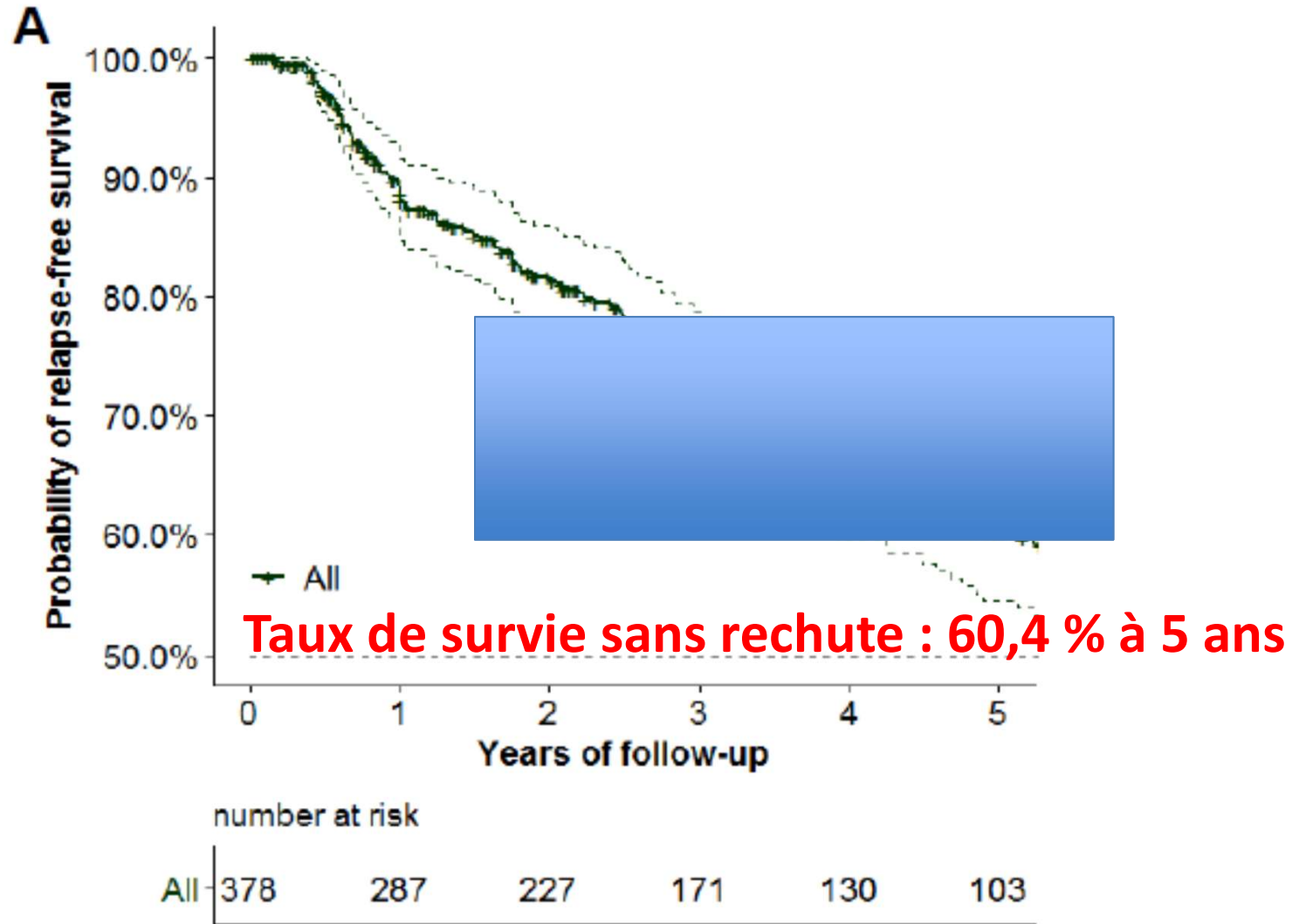
before 2000	215	161	118	76	54	42	28	21	17	12	11
after 2000	580	448	308	206	128	95	62	35	24	17	12



# Survie de 378 PAM



# Survie de 378 PAM





# Traitement des vascularites associées aux ANCA

INDUCTION

Traitement d'induction pour obtenir une rémission complète

Puis, à l'obtention de la rémission (obtenue en 3-6 mois dans plus de 80 % des cas), relais par

ENTRETIEN

Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes



# Traitement des vascularites associées aux ANCA

**INDUCTION**

**ENTRETIEN**

**PAM FFS=0**

**Corticoïdes 1 mg/kg/j**

**Corticoïdes  
(durée totale 18-24 mois)**



# Traitement des vascularites associées aux ANCA

	GPA ou PAM FFS $\geq 1$	PAM FFS=0
INDUCTION	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j <math>\pm</math> <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i>  + CYC IV x 6 (600-700 mg/m<sup>2</sup>) ou RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) x 4 semaines</p>	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j</p>
ENTRETIEN		<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)</p>



# Traitement des vascularites associées aux ANCA

	GPA ou PAM FFS $\geq 1$	PAM FFS=0
INDUCTION	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j <math>\pm</math> Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg) + CYC IV x 6 (600-700 mg/m<sup>2</sup>) ou RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) x 4 semaines</p>	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j</p>
ENTRETIEN	<p>Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)</p>	<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)</p>

# Traitement

## Corticoïdes

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



---

**704 GPA ou PAM sévères avec  
hémorragie alvéolaire ou DFG < 50 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>**

## **Objectif Principal**

- Démontrer la non-infériorité d'une dose réduite de GC
- Démontrer la supériorité des EP en adjonction aux GC et aux IS

## **Critère de Jugement Principal**

- Critère composite :  
mortalité ou insuffisance rénale terminale





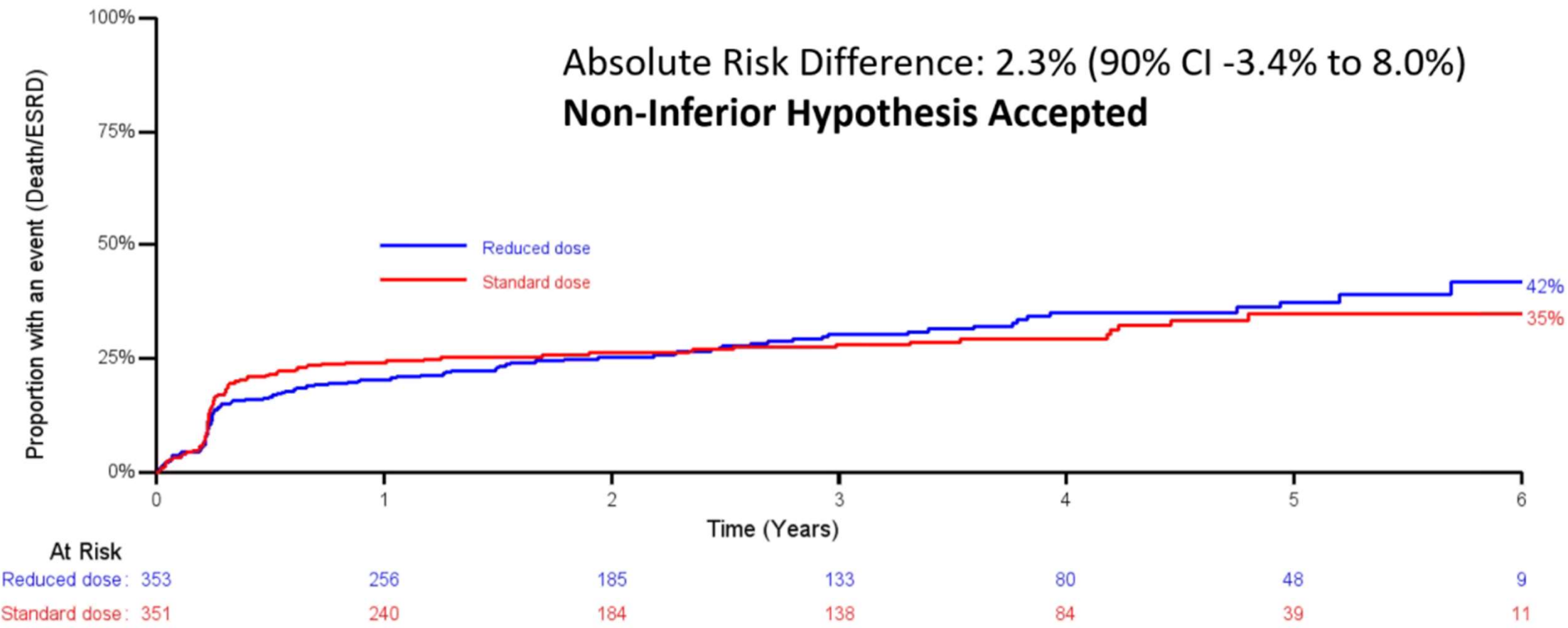
# PEXIVAS Comparaison de 2 schémas de décroissance des GC

Semaine	Groupe standard			Groupe dose réduite		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	bolus	bolus	bolus	bolus	bolus	bolus
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12.5	15	20
9-10	20	25	30	10	12.5	15
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10
15-16	10	10	15	5	5	7.5
17-18	10	10	15	5	5	7.5
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Pratiques du centre			Pratiques du centre		

Objectif 10 mg/j à 3 mois et 5 mg/j avt 5 mois

# Un schéma réduit GC n'entraîne pas un moins bon contrôle de vascularite

## Results: GC – Primary Composite



# Un schéma réduit de GC réduit de 30 % le taux d'infections sévères à 1 an

## Results: GC – Secondary Outcomes



Outcome	Reduced	Standard	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Death, n (%)	46 (13)	53 (15)	0.78 (0.53 – 1.17)	0.23
ESRD, n (%)	70 (20)	68 (19)	0.96 (0.68 – 1.34)	0.65
Sustained Remission, n (%)	204 (58)	193 (55)	1.04 (0.92 – 1.19)	0.48
SAEs, n (%)	231 (65)	218 (62)	1.05 (0.94 – 1.17)	0.20
			Incidence Rate Ratio (95% CI)	
Serious Infections, n (%)	96 (27)	116 (33)	0.70 (0.52 – 0.94)	0.02

Conclusions : Un schéma réduit de GC est à privilégier car :

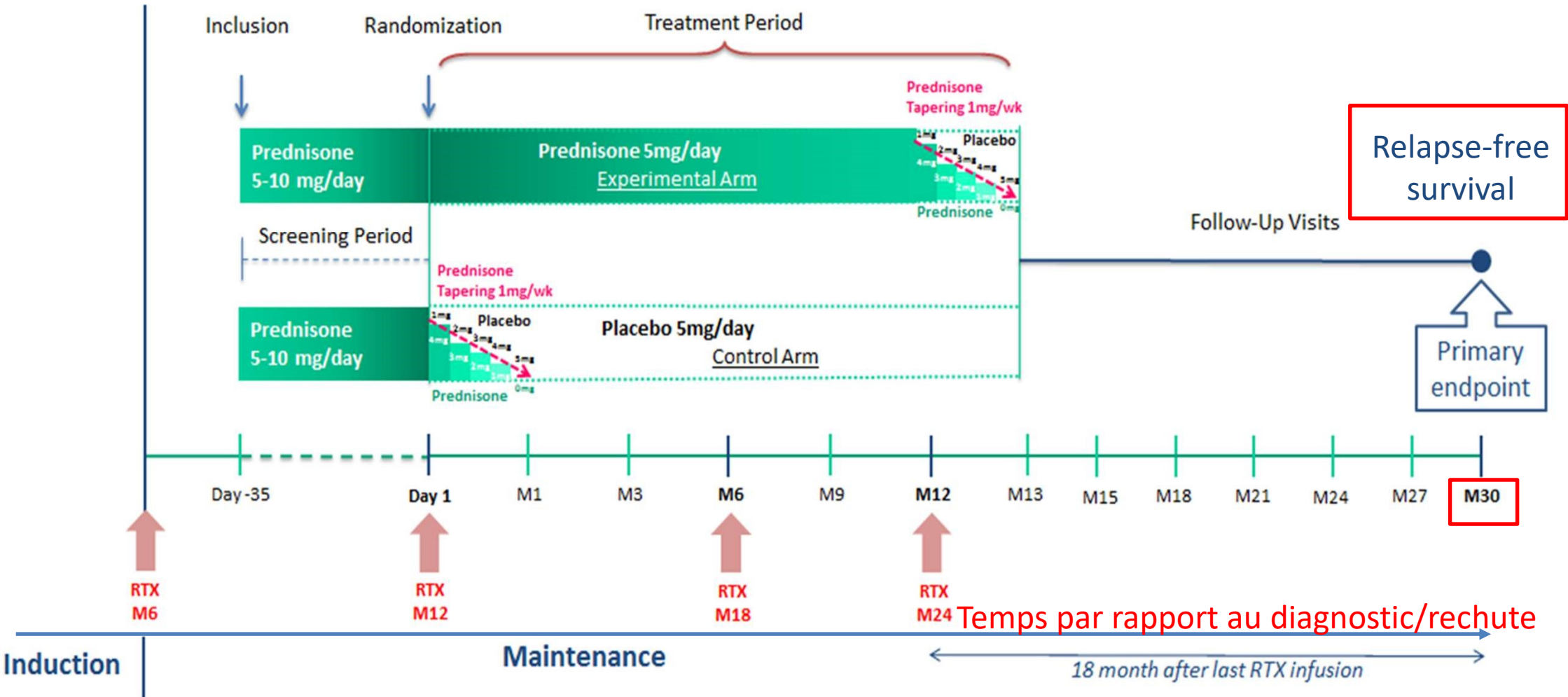
- n'entraîne pas un moins bon contrôle de l'évolution de la vascularite
- mais réduit de 30 % le taux d'infections sévères à 1 an



## Durée de la corticothérapie : 12-18 mois

	GPA ou PAM FFS $\geq 1$ ou GEPA FFS $\geq 1$	PAM FFS=0 ou GEPA FFS=0
INDUCTION	<p><b>Corticoïdes 1 mg/kg/j</b> <math>\pm</math> <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i>  + CYC IV x 6 (600-700 mg/m<sup>2</sup>) ou RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) x 4 semaines</p>	<p><b>Corticoïdes 1 mg/kg/j</b></p>
ENTRETIEN	<p>Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)</p>	<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)</p>

# Essai MAINEPSAN



Temps par rapport au diagnostic/rechute



# Traitement des vascularites associées aux ANCA

**GPA ou PAM FFS  $\geq 1$   
ou GEPA FFS  $\geq 1$**

**INDUCTION**

Corticoïdes 1 mg/kg/j  
 $\pm$  *Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)*

**+ CYC IV x 6 (600-700 mg/m<sup>2</sup>)**

ou

**RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) x 4 semaines**

**ENTRETIEN**

Corticoïdes  
**+ RTX 500 mg/6 mois x 18 mois**

ou

**AZA (2 mg/kg/j)  
ou MTX (0,3 mg/kg/sem)  
(durée totale 18-24 mois)**

# Cyclophosphamide IV ou per os

- **Efficacité**
  - Efficacité comparable pour obtenir la rémission
  - Moins d'effets indésirables avec CYC IV
- **Effets secondaires sérieux avec CYC PO**
  - NIH CYC PO : cancer vessie x 33, LNH x 11, tumeurs solides x 2,4
- Echappement CYC IV : contrôle habituel avec RTX
- **Il est possible que le taux de rechute à distance soit inférieur en cas de CYC oral par rapport à la voie IV**



## Recommandations pour cyclophosphamide IV

- **0,6 g/m<sup>2</sup> (ou 15 mg/kg) J0, J14, J28 puis 0,7 g/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines jusqu'à rémission**
- si insuffisance rénale (DFG < 30 ml/mn) : 0,5 g/m<sup>2</sup>
- si > 65 ans : 0,5 g dose totale
- **6 bolus au total**
- En cas de rémission incomplète, 3 bolus supplémentaires peuvent être réalisées
- Prévention pneumocystose
- Préservation de la fertilité





# Traitement des vascularites associées aux ANCA

**GPA ou PAM FFS  $\geq 1$   
ou GEPA FFS  $\geq 1$**

**INDUCTION**

**Corticoïdes 1 mg/kg/j  
 $\pm$  Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)  
+ CYC IV x 6 (600-700 mg/m<sup>2</sup>)  
ou  
RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) x 4 semaines**

**ENTRETIEN**

**Corticoïdes  
+ RTX 500 mg/6 mois x 18 mois  
ou  
AZA (2 mg/kg/j)  
ou MTX (0,3 mg/kg/sem)  
(durée totale 18-24 mois)**

# 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  
1 mg/kg/j  
+ CYC PO  
+ placebo-  
rituximab

Prednisone  
1 mg/kg/j  
+ rituximab  
375 mg/m<sup>2</sup> x 4  
+ placebo-CYC

Azathioprine

Placebo-  
azathioprine

Induction  
3-6 mois

Entretien  
12-15 mois

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*



# 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
	<i>nombre (pourcentage)</i>		
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



# Traitement des vascularites associées aux ANCA

	<b>GPA ou PAM FFS <math>\geq 1</math> ou GEPA FFS <math>\geq 1</math></b>	<b>PAM FFS=0 ou GEPA FFS=0</b>
<b>INDUCTION</b>	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j <math>\pm</math> <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i>  + CYC IV x 6 (600-700 mg/m<sup>2</sup>) ou RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) x 4 semaines</p>	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j</p>
<b>ENTRETIEN</b>	<p>Corticoïdes + RTX 500 mg/6 mois x 18 mois ou AZA (2 mg/kg/j) ou MTX (0,3 mg/kg/sem) (durée totale 18-24 mois)</p>	<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois)</p>



## 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

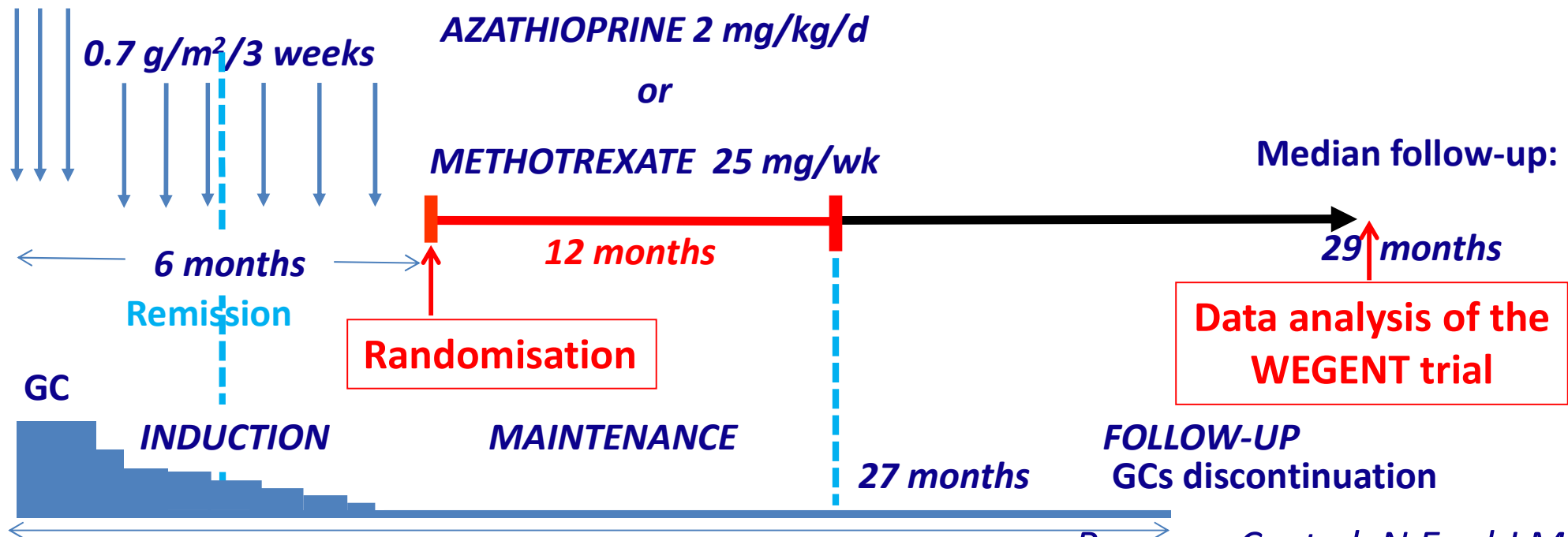
## Newly diagnosed severe GPA with:

- renal disease
- involvement  $\geq 2$  organs
- 1 organ + constitutional symptoms

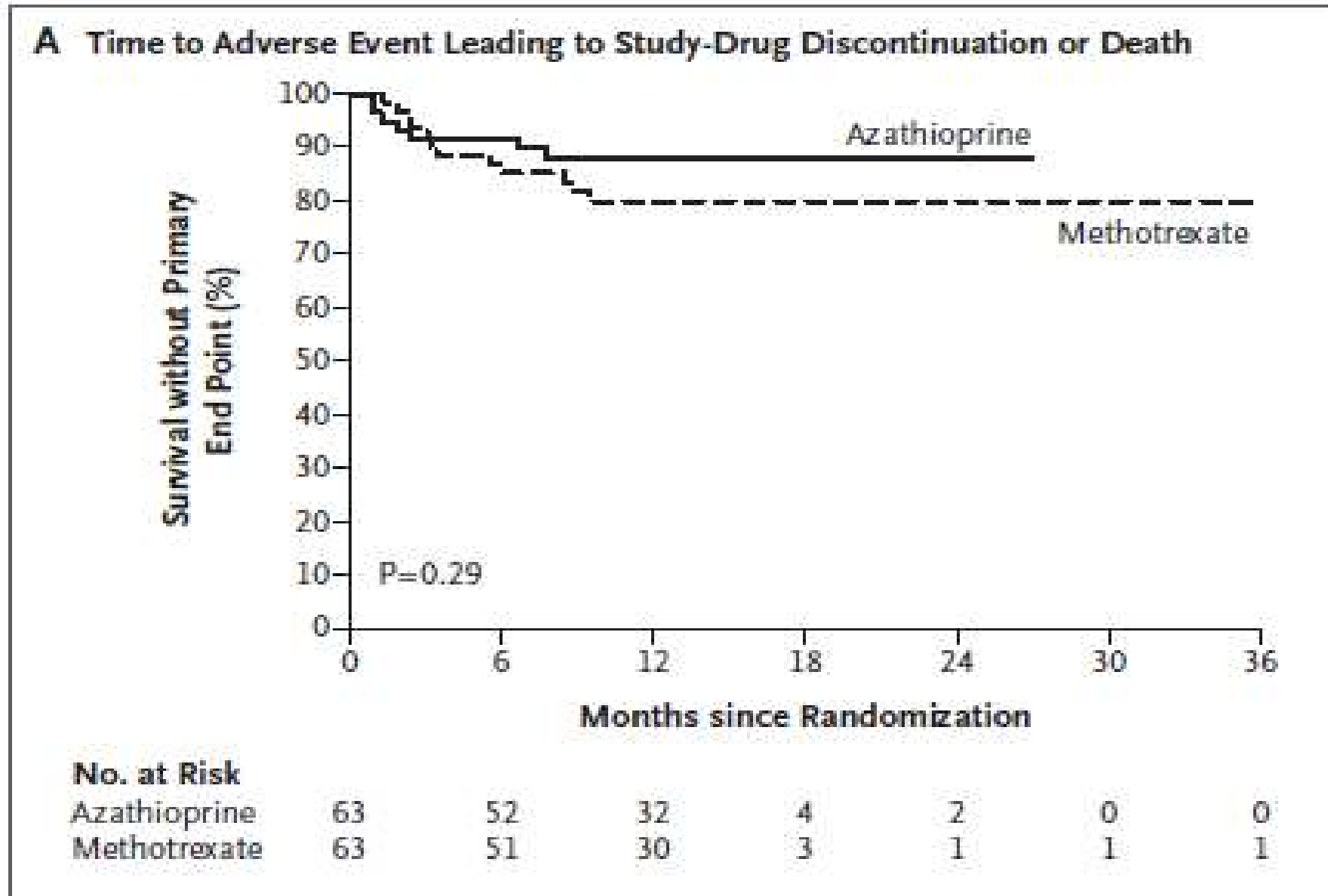
## Newly diagnosed severe MPA with FFS $\geq 1$ :

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

CYC IV 0.6 g/m<sup>2</sup> (D1 D15 D30)



# MTX was as effective as AZA for maintaining GPA or MPA remission at followup month 29.



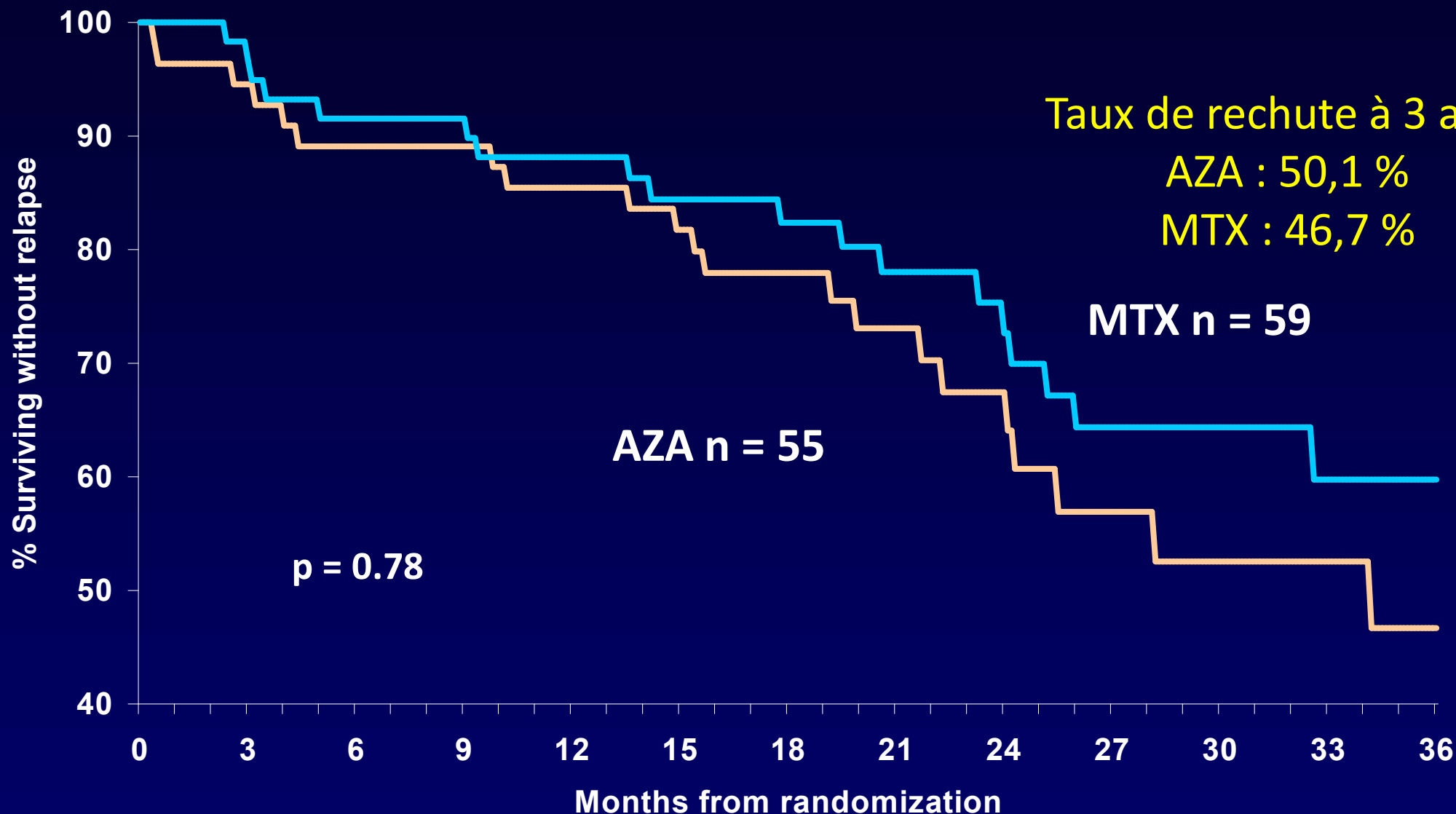
**HR for MTX vs AZA: 1.65 [IC95 % : 0.65-4.18] ; P=0.29**

*Pagnoux C, et al. NEJM 2008*



# 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 des vascularites associées aux ANCA

**GPA ou PAM FFS  $\geq 1$   
ou GEPA FFS  $\geq 1$**

**INDUCTION**

**Corticoïdes 1 mg/kg/j  
 $\pm$  Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)  
+ CYC IV x 6 (600-700 mg/m<sup>2</sup>)  
ou  
RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) x 4 semaines**

**ENTRETIEN**

**Corticoïdes  
+ RTX 500 mg/6 mois x 18 mois  
ou  
AZA (2 mg/kg/j)  
ou MTX (0,3 mg/kg/sem)  
(durée totale 18-24 mois)**



# 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. Quémener, 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**      *MAINTenance of remission using RITuximab for Systemic ANCA-associated vasculitides*

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

GPA systémique or MPA avec FFS  $\geq 1$

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  $\geq 1$

## Traitement d'entretien

### 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/m<sup>2</sup> x 3 puis 0,7 g/m<sup>2</sup> X 3

5 perfusions 500 mg en 18 mois

R = RTX



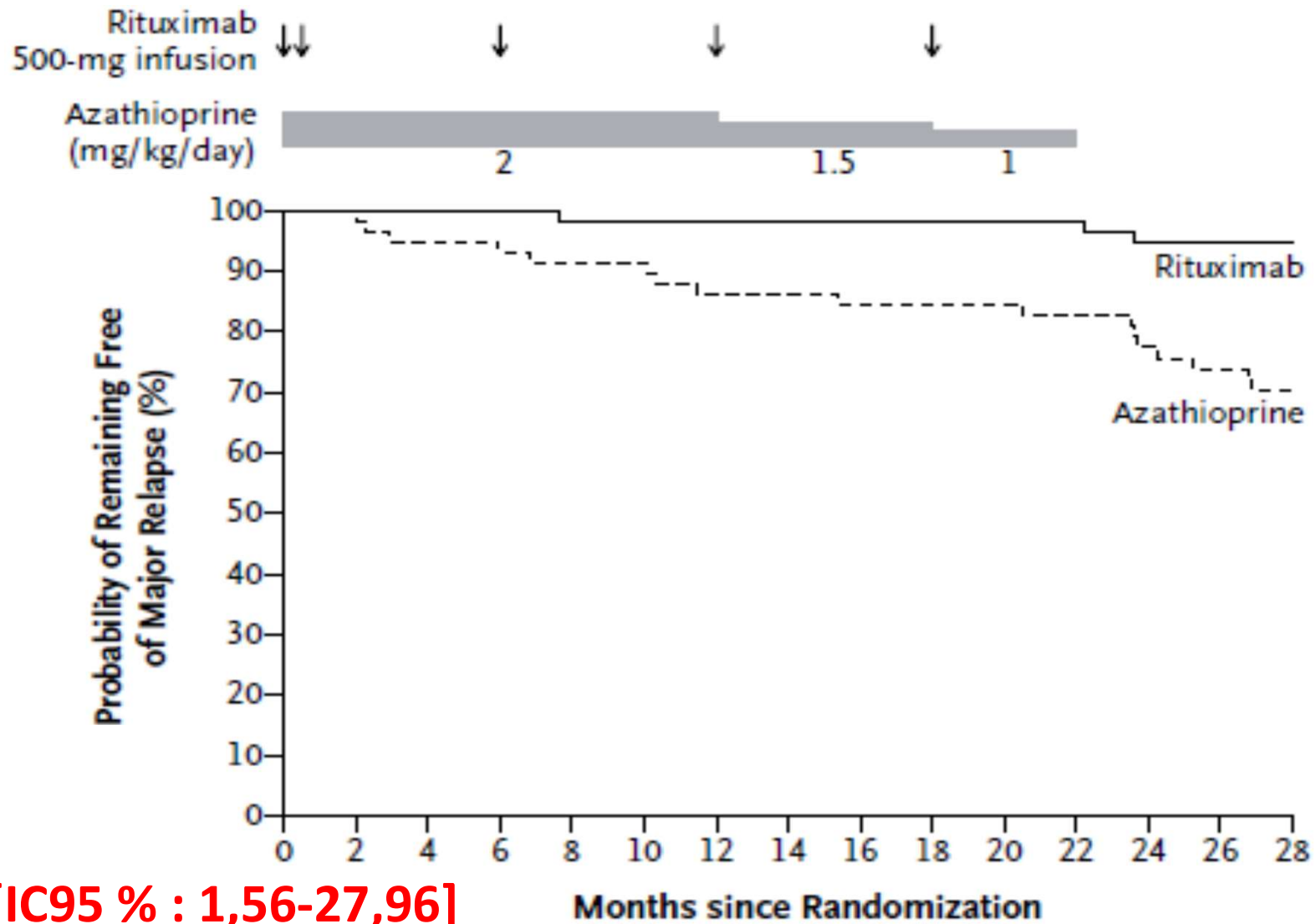
Critère principal  
Taux de rechute  
majeure à M28

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





# MAINRITSAN : Survie sans rechute majeure à M28



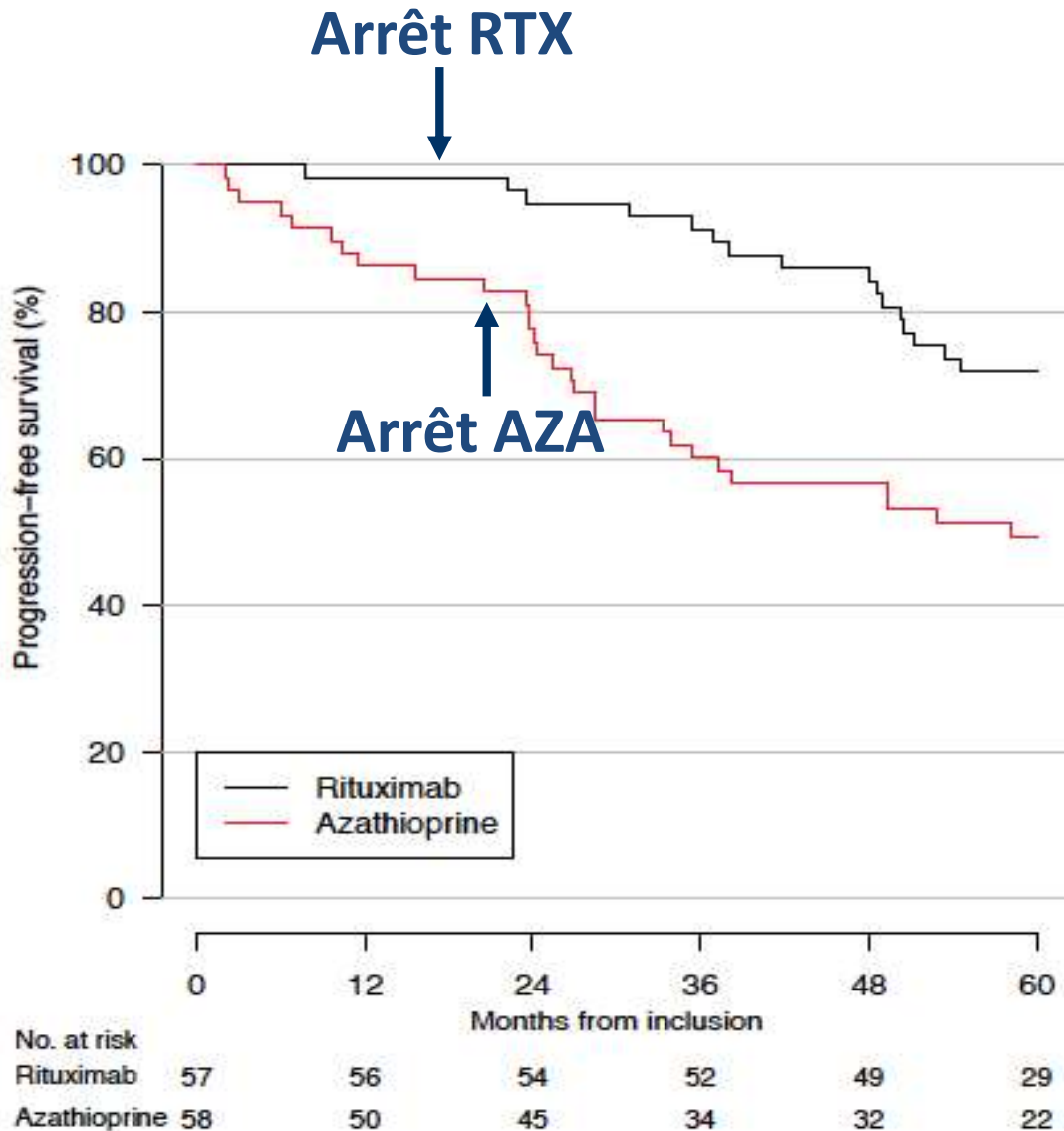
**HR : 6,61 [IC95 % : 1,56-27,96]**

**No. at Risk**

Rituximab	57	57	57	57	56	56	56	56	56	56	56	56	54	52	39
Azathioprine	58	58	55	54	53	53	50	50	48	48	48	47	44	41	33



# MAINRITSAN : Survie à 5 ans sans rechute majeure



Bras RTX : 16 rechutes majeures  
Bras AZA : 28 rechutes majeures  
et un décès

## Survie sans rechute majeure

RTX : 71.9% [61.2 - 84.6]

AZA : 49.4% [38.0 - 64.3]

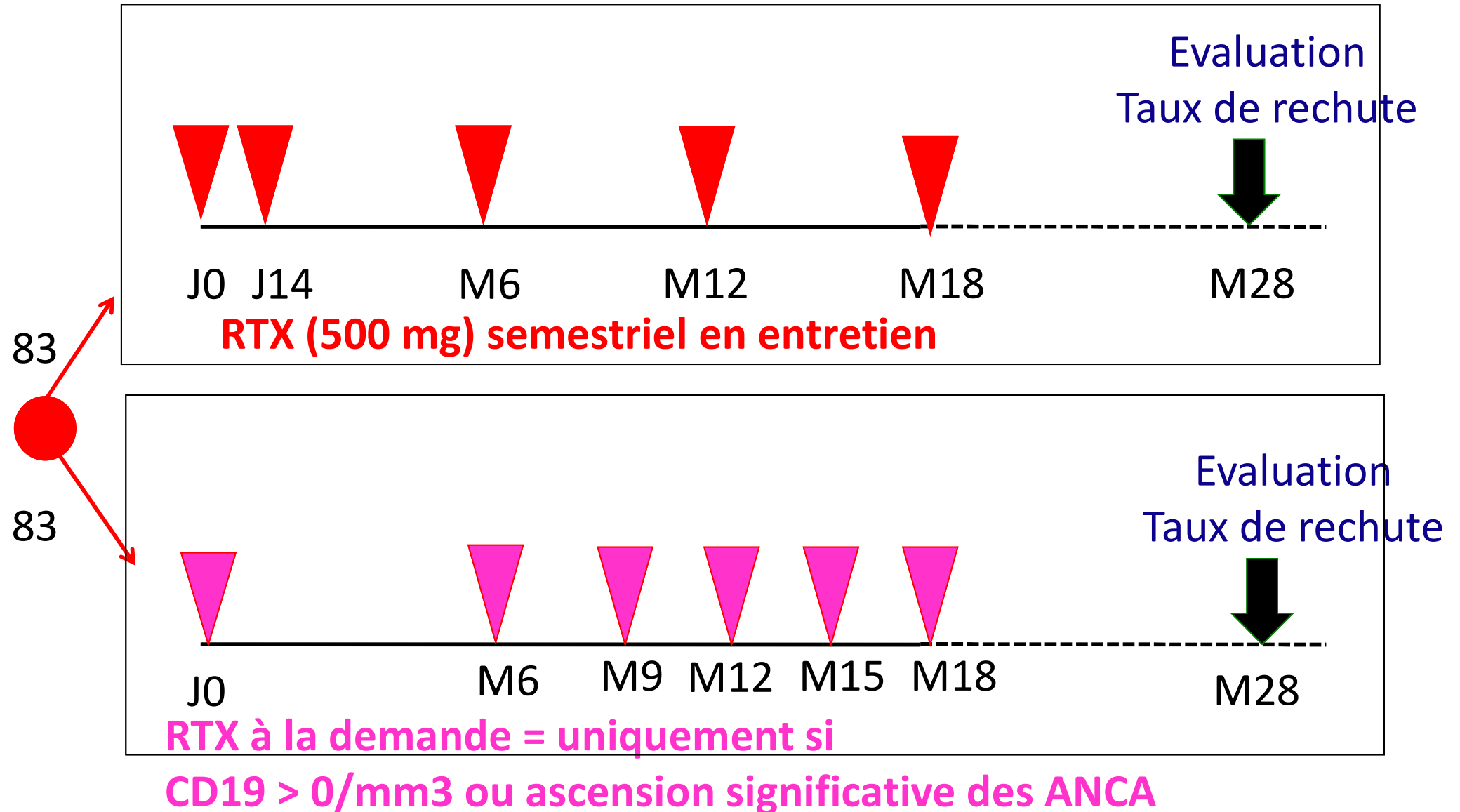
**HR AZA vs RTX:**

**2.51 [1.35 - 4.69], P=0.003**

## MAINRITSAN 2

- Objectif 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
- Objectif secondaire
  - Evaluer la tolérance du rituximab

# MAINRITSAN 2 : Design





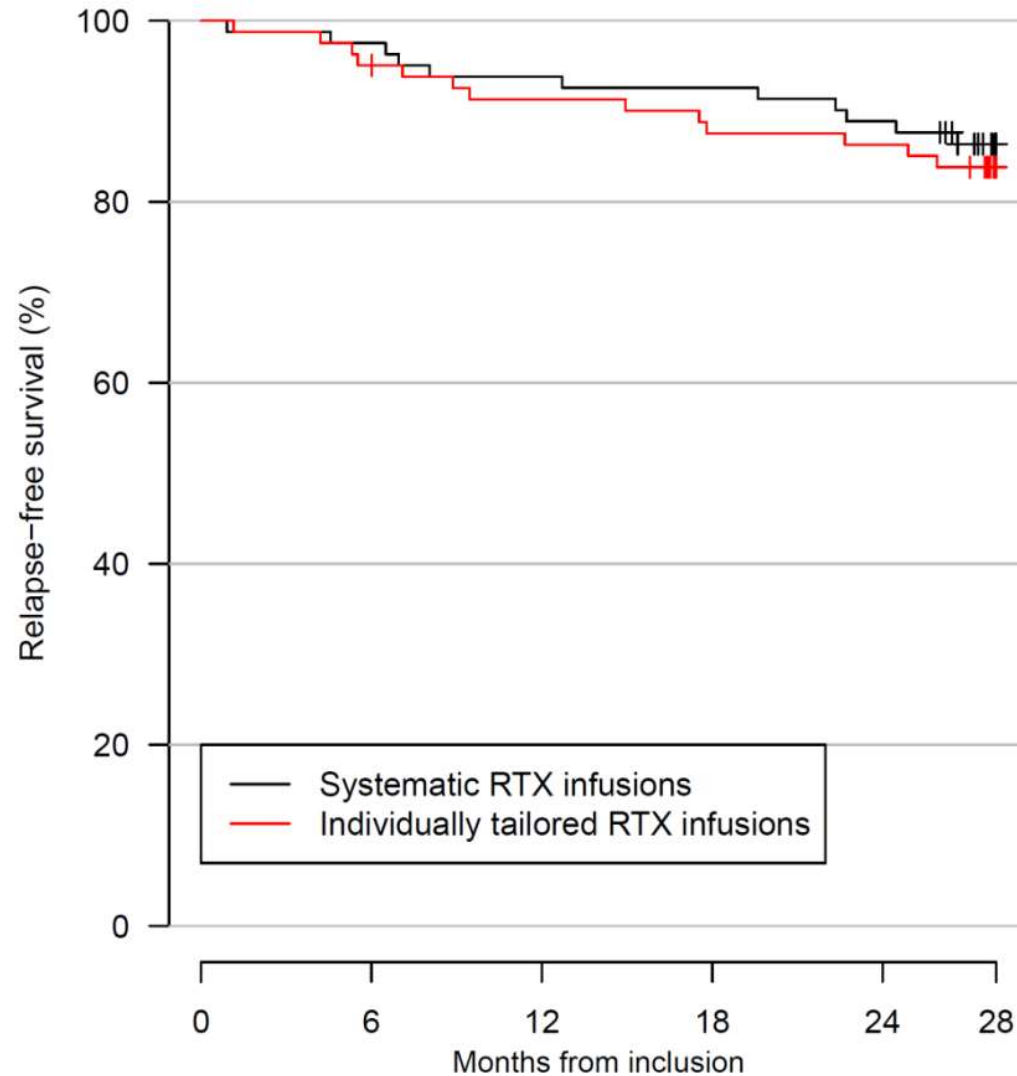
## Primary endpoint at M28

**21 (13%) patients suffered 22 relapses:**

**- 14 (17.3%) : 13  
individually tailored  
infusion arm patients**

**- 8 (9.9%) : 8 systematic  
RTX infusion patients**

**(P=0.22)**

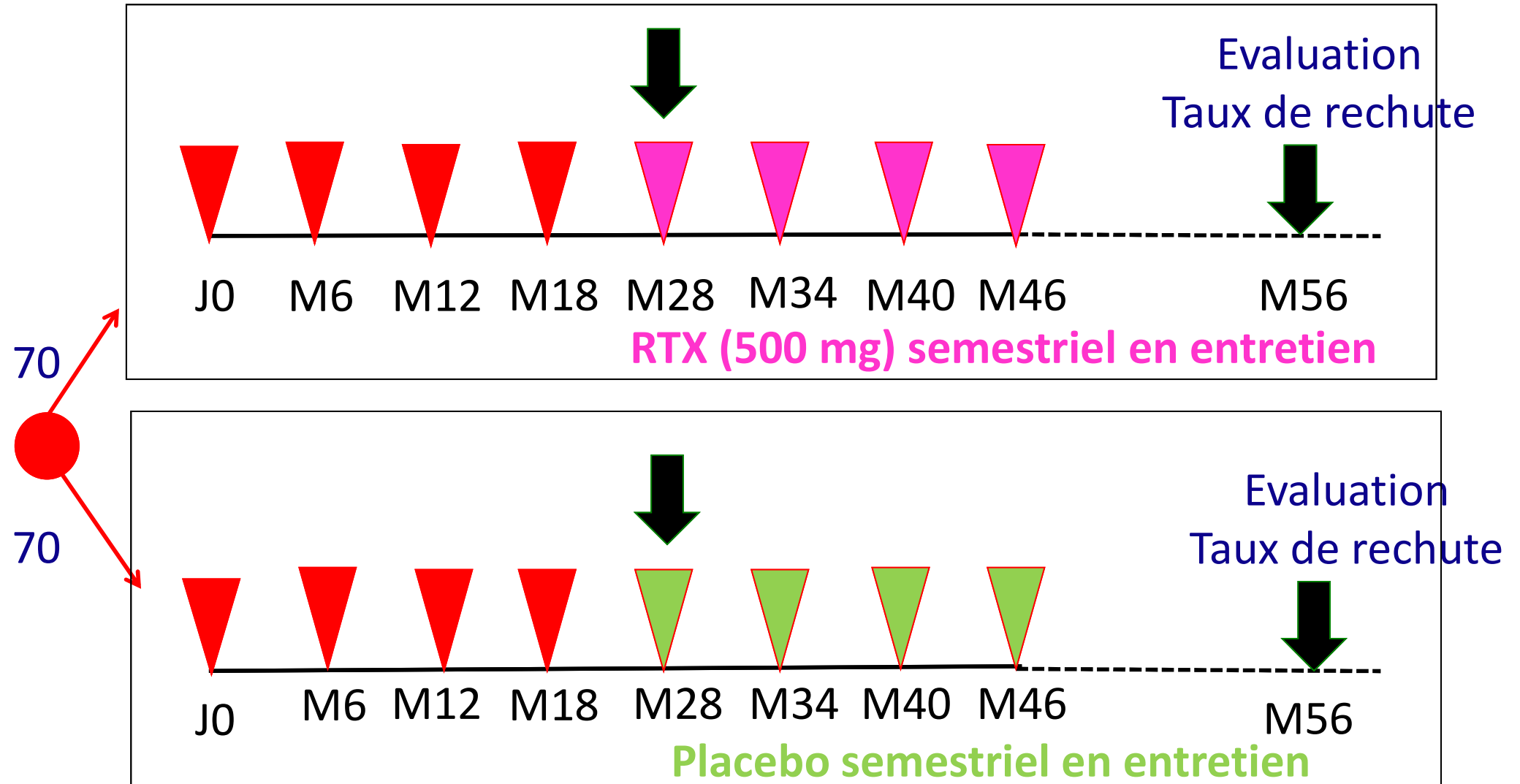


No. at risk	0	6	12	18	24	28
Systematic RTX infusions	81	79	76	75	72	59
Individually tailored RTX infusions	81	77	73	70	69	59

## MAINRITSAN 3 : Objectifs

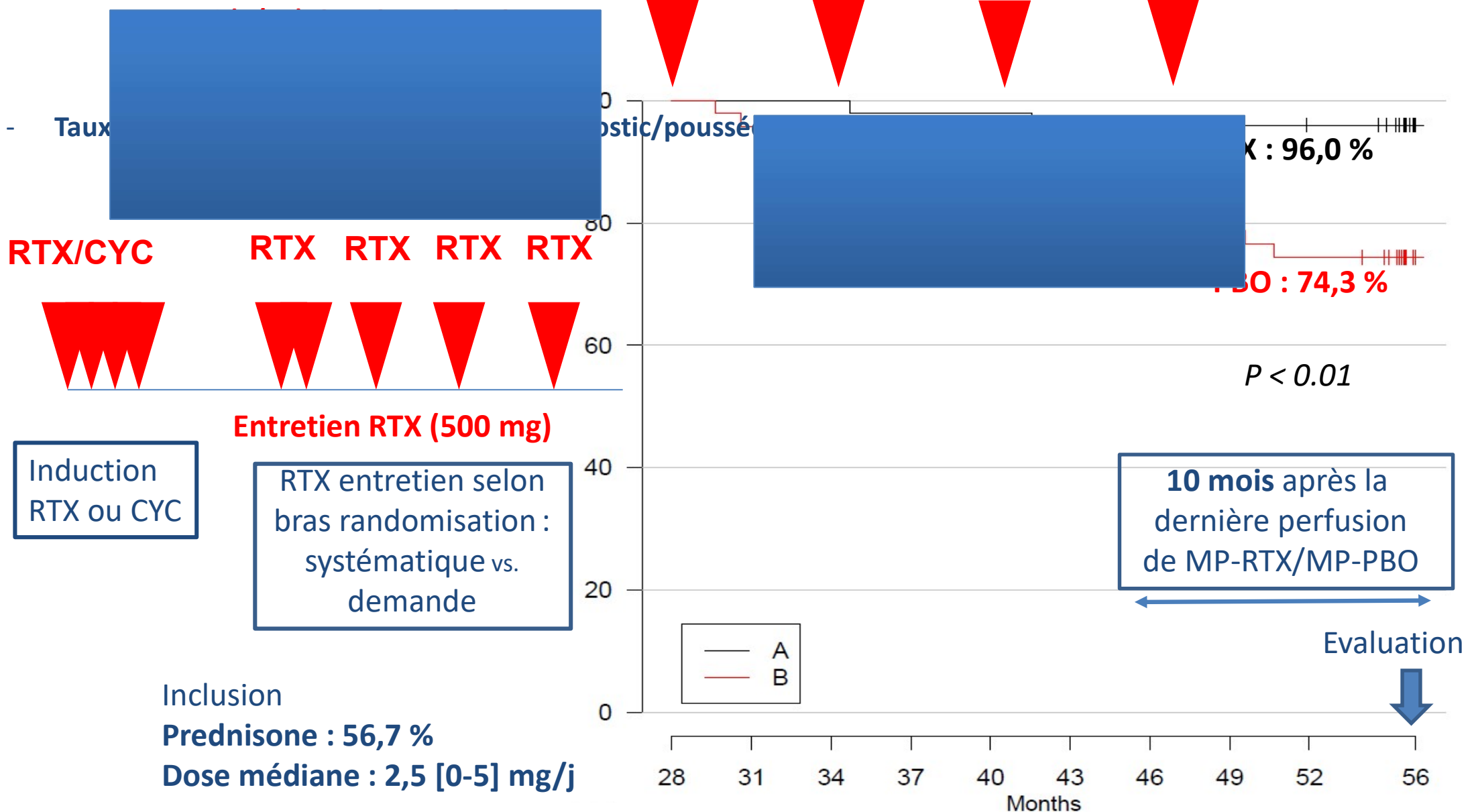
- **Principal**
  - Evaluer la durée optimale du traitement d'entretien par rituximab
  - pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites systémiques associées aux ANCA
- **Secondaire**
  - Evaluer la tolérance du rituximab

# MAINRITSAN 3 en cours d'analyse : Design



# MAINRITSAN 3 - Critère principal : Survie sans rechute après MAINRITSAN 2 selon poursuite RTX ou arrêt RTX

- Taux de rechutes chez ANCA-MPO + au diagnostic/poussée :





# Place du RTX dans la GPA et PAM

- **RTX en traitement d'induction (AMM FDA, EMA)**
  - RTX n'est pas moins efficace que CYC
  - Tolérance identique
  - **RTX plus efficace que CYC si rechute et évite toxicité cumulative**
    - Intérêt préservation fertilité (femme > 30 ans) et réfractaire
- **RTX en prévention des rechutes (Extension AMM => FDA et EMA )**
  - **RTX est plus efficace que l'AZA**
  - Il divise par 6 la probabilité de rechute majeure à M28
  - => **Le RTX devient le traitement de référence en entretien.**
- **MAINRITSAN 2 permet de traiter :**
  - systématiquement tous les 6 mois par RTX
  - ou à la demande selon CD19 et ANCA
- **MAINRITSAN 3 indique que la prolongation 2 ans du ttt ↘ rechutes**

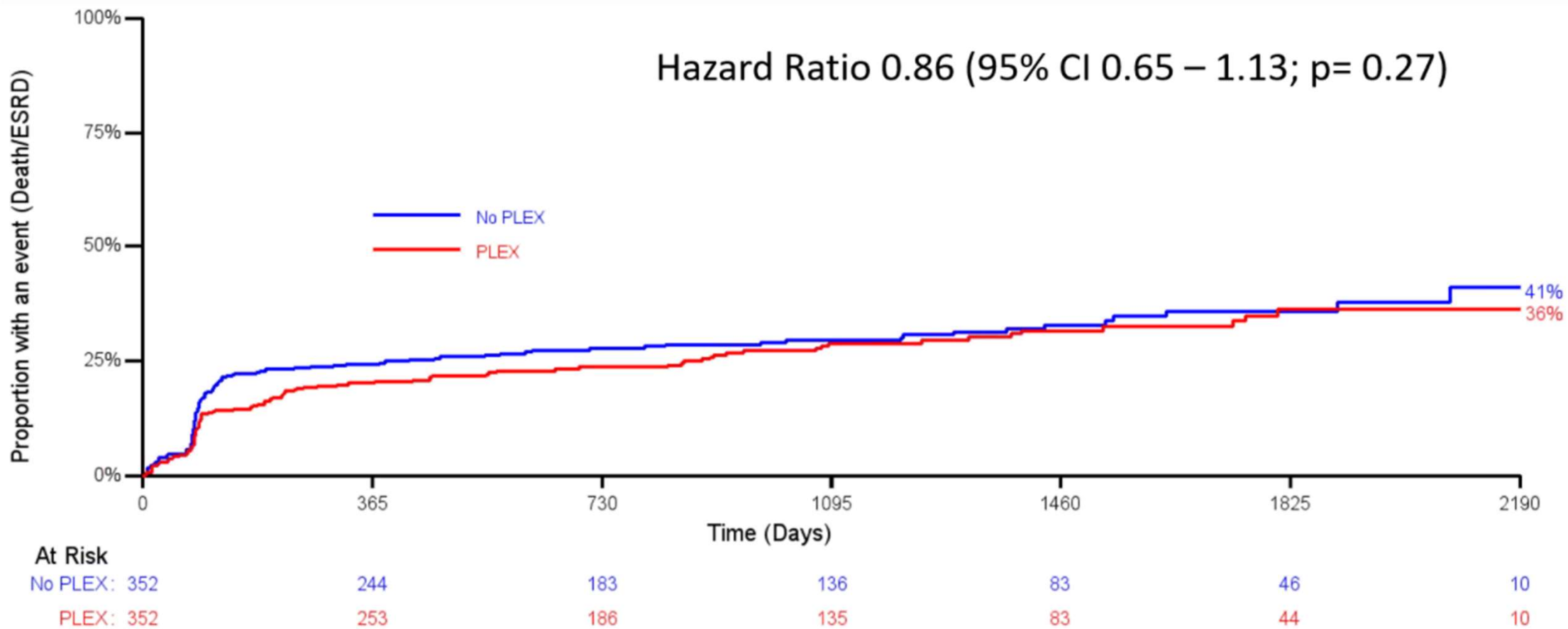
# Place du MTX en traitement d'induction des GPA

- Possibilité de traiter certaines formes peu sévères et non rénales par MTX + GC plutôt que CYC + GC
- Nécessité ABSOLUE d'un traitement d'entretien (durée totale de traitement > 12 mois)

# Place des échanges plasmatiques dans le traitement des VAA



# Results: PLEX – Primary Composite





# Results: PLEX – Primary Composite

Analysis	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Unadjusted	0.89 (0.68 – 1.17)	0.42
Per protocol population	0.85 (0.66 – 1.16)	0.35
Censored at 12 months	0.77 (0.56 – 1.06)	0.11
Subgroups		Interaction P-value
< 60 years	1.20 (0.73 – 1.97)	0.13
≥ 60 years	0.75 (0.54 – 1.04)	
Creatinine ≥ 500 umol/L	0.98 (0.65 – 1.48)	0.38
Creatinine < 500 umol/L	0.77 (0.53 – 1.11)	
PR3-ANCA	0.84 (0.51 – 1.36)	0.91
MPO-ANCA	0.84 (0.62 – 1.21)	
No lung hemorrhage	0.95 (0.69 – 1.31)	0.49
Mild lung hemorrhage	0.64 (0.33 – 1.24)	
Severe lung hemorrhage	0.67 (0.28 – 1.64)	
IV cyclophosphamide	0.79 (0.55 – 1.14)	0.79
Oral cyclophosphamide	0.98 (0.61 – 1.57)	
Rituximab	0.87 (0.38 – 1.96)	

# Results: PLEX – Secondary Outcomes

Outcome	PLEX	Control	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Death, n (%)	46 (13)	53 (15)	0.87 (0.58 – 1.29)	0.86
ESRD, n (%)	67 (19)	71 (20)	0.81 (0.57 – 1.13)	0.65
Sustained Remission, n (%)	200 (57)	197 (56)	1.01 (0.89 – 1.15)	0.48
SAEs, n (%)	224 (64)	225 (64)	1.00 (0.90 – 1.12)	0.99
			Incidence Rate Ratio (95% CI)	
Serious Infections, n (%)	119 (34)	93 (26)	1.16 (0.86 – 1.56)	0.34
			Difference in Score (95% CI)	
EQ-5D Index Score			0.008 (-0.003 – 0.02)	0.14

# Avis du Conseil Scientifique du GFEV sur les échanges plasmatiques

L'utilisation des EP doit désormais être réduite.

on ne peut exclure leur intérêt chez certains patients, après discussion au cas par cas, en particulier :

- Patients ayant une **hémorragie alvéolaire sévère**
- Patients ayant une **aggravation persistante de leur insuffisance rénale malgré le traitement conventionnel** par corticoïdes associées au cyclophosphamide ou au rituximab
- Patients se présentant avec une glomérulonéphrite rapidement progressive et/ou une hémorragie alvéolaire **sans diagnostic de certitude, au moins jusqu'au résultat de la recherche d'anticorps anti-MBG** et/ou du diagnostic de certitude (avec un éventuel arrêt une fois le diagnostic de VAA posé).

<https://www.vascularites.org>





**GFEV** GROUPE FRANÇAIS  
D'ÉTUDE DES  
VASCULARITES



[www.vascularites.org](http://www.vascularites.org)  
Hôpital Cochin, Paris, France