

Atteintes

Rénales

des

Maladies auto-immunes
systémiques rares

et des

Anomalies

du

Complément

Individualisation du traitement d'entretien dans la vascularite à ANCA

Alexandre Karras

Néphrologie – HEGP Paris

**CRM R atteintes rénales des maladies
systémiques et des anomalies du complément**



PRINCIPES THERAPEUTIQUES DES VASCULARITES A ANCA



Traitement
d'attaque

3-6 mois

Traitement d'entretien

>18 mois

- Pourquoi un traitement prolongé une fois que le patient est en rémission ?

- Le risque de rechute sans tt d'entretien est >50% à 24 mois

- Pourquoi un traitement prolongé une fois que le patient est en rémission ?

- Le risque de rechute sans tt d'entretien est >50% à 24 mois

RAVE Study :

Survie sans rechute

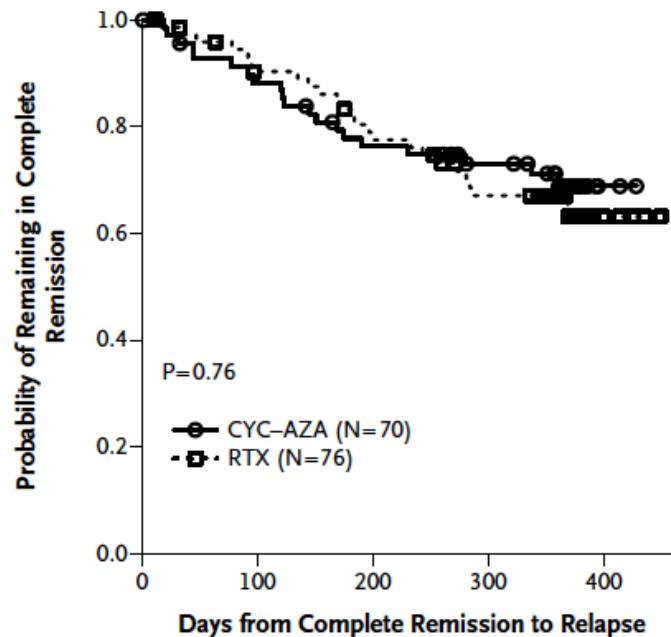
-groupe expérimental

(RTX en induction sans entretien)

-groupe contrôle

(CYC en induction, AZA en entretien)

Specks, NEJM 2013



- Pourquoi un traitement prolongé une fois que le patient est en rémission ?

- Le risque de rechute sans tt d'entretien est >50% à 24 mois
- Chaque rechute rénale est associée à une baisse du DFG de 8-12 ml/min

- Pourquoi un traitement prolongé une fois que le patient est en rémission ?

- Le risque de rechute sans tt d'entretien est >50% à 24 mois
- Chaque rechute rénale est associée à une baisse du DFG de 8-12 ml/min
- Les patients ayant une rechute rénale ont un risque accru d'évolution vers l'IRT

Table 3. Relative risk for renal failure for CKD stage and renal relapse in multivariate analysis

CKD Stage	Relative Risk (95% Confidence Interval)	P Value
3	Reference	
4	16.4 (4.5 to 59.7)	<0.001 ^a
5	43.1 (11.7 to 158.6)	<0.001 ^a
Renal relapse	3.27 (1.24 to 8.63)	0.01 ^a
Mean arterial pressure (per mmHg)	0.99 (0.96 to 1.01)	0.29
Proteinuria (per g/24 h)	1.14 (0.62 to 2.1)	0.62

de Joode, CJASN 2013

TABLE 4 Independent baseline predictors for ESRF with renal relapse as time-varying covariate

Competing risk	sHR	95% CI	P-value
Age, year	0.99	0.97 1.01	0.38
Female	0.84	0.43 1.64	0.61
Anti-PR3+	0.94	0.32 2.79	0.92
Anti-MPO+	1.40	0.47 4.15	0.54
Serum creatinine, $\mu\text{mol/l}$			
100–150	Referent	NA NA	NA
151–275	2.03	0.40 10.34	0.40
276–500	6.63	1.63 27.00	0.01
>500	13.82	3.12 61.18	<0.001
BVAS			
Cutaneous	0.50	0.20 1.25	0.14
Mucous membranes	1.59	0.77 3.29	0.21
ENT	0.54	0.27 1.09	0.09
Chest	1.70	0.85 3.40	0.13
Cardiovascular	1.36	0.45 4.05	0.59
Abdominal	2.35	0.90 6.16	0.08
Nervous	0.57	0.20 1.61	0.29
Induction therapy			
Oral CYC	Referent	NA NA	NA
i.v. CYC	1.97	0.18 21.20	0.58
MTX	1.52	0.66 3.50	0.33
Adjunctive therapy			
PLCY	0.27	0.15 0.88	0.02
Renal relapse	8.86	4.19 18.72	<0.001

Wester Trejo, Rheumatol 2019



KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis

9.3.2 Maintenance therapy

Recommendation 9.3.2: We recommend maintenance therapy with either rituximab, or azathioprine and low-dose glucocorticoids after induction of remission (1C).

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Hellmich, Ann Rheum Dis 2024

For maintenance of remission of GPA and MPA, after induction of remission with either rituximab or cyclophosphamide, we recommend treatment with rituximab. Azathioprine or methotrexate may be considered as alternatives.

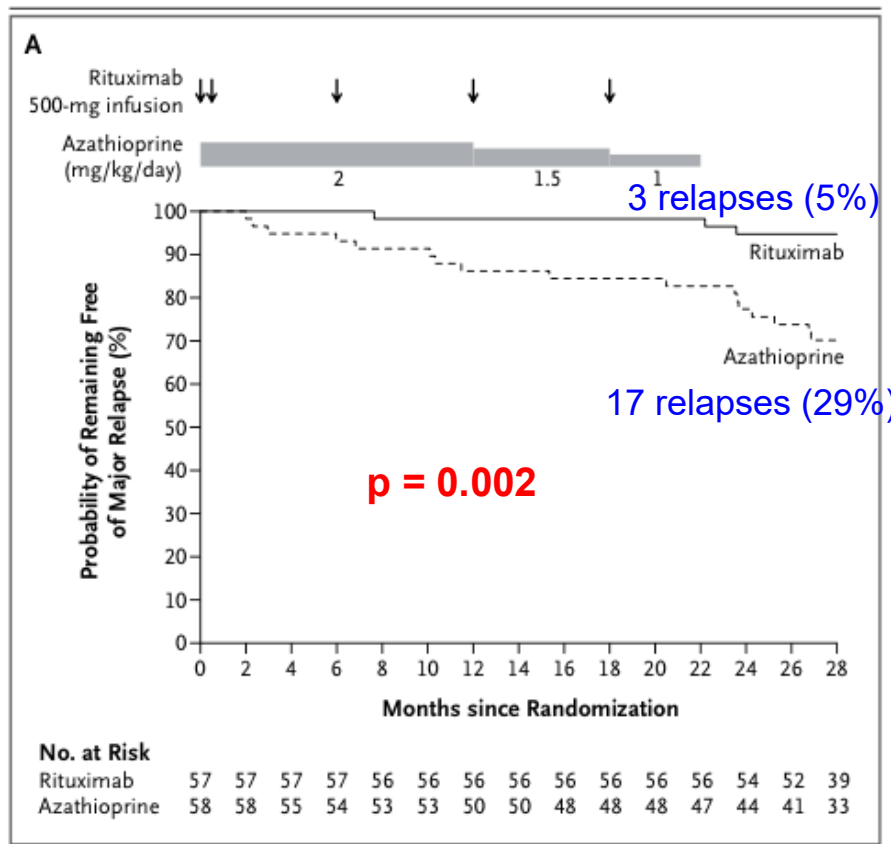
1b

A

100

9.3±1.0

Traitement d'entretien par RTX : Essai MAINRITSAN



**Le traitement d'entretien par RTX
faible dose (500mg/6 mois) réduit
le risque de rechute**

Pourquoi individualiser le traitement d'entretien ?

- Les complications infectieuses restent la première cause de mortalité chez le patient avec AAV

Pourquoi individualiser le traitement d'entretien ?

- Les complications infectieuses restent la première cause de mortalité chez le patient avec AAV

Table 3 Causes of death within and after the first year of follow-up, respectively

Cause of death	<1 Year		>1 Year	
	Primary cause	Contributing factor	Primary cause	Contributing factor
Active vasculitis	11 (18.6)	17 (28.8)	6 (8.1)	7 (9.5)
Pulmonary haemorrhage	6		2	
Infection	28 (47.5)	31 (52.5)	15 (20.3)	23 (31.1)
Pneumonia	15		8	
Sepsis	8		7	
CMV	2			
PCP	3			
Cardiovascular	9 (15.3)	11 (18.6)	19 (25.7)	21 (28.4)
Myocardial infarction	2		4	
Cerebrovascular accident	2		2	
Pulmonary embolus	2			
Sudden death	1		3	
Malignancy	0 (0)		16 (21.6)	18 (24.3)
Solid organ			12	
Haematological			4	
Miscellaneous	6 (10.2)		9 (12.2)	

N=535

Suivi med 5.2 ans

25% de mortalité

FdR de mortalité :

- age >60

- DFG <15

Pourquoi individualiser le traitement d'entretien ?

- Les complications infectieuses restent la première cause de mortalité chez le patient avec AAV
 - Les patients à faible risque de rechute ou à haut risque infectieux ont peut-être besoin de moins d'IS ?
 - Les patients à fort risque de rechute ou à faible risque infectieux doivent et peuvent recevoir une IS plus forte/longue ?

Cas clinique n° 1

Patient de 36 ans, ex-tennisman professionnel

Diagnostic de GPA il y a 3 mois, avec fièvre, perte de 4kg, sinusite, hémoptysie, atteinte rénale avec créatinine initiale à 220 $\mu\text{mol/l}$.

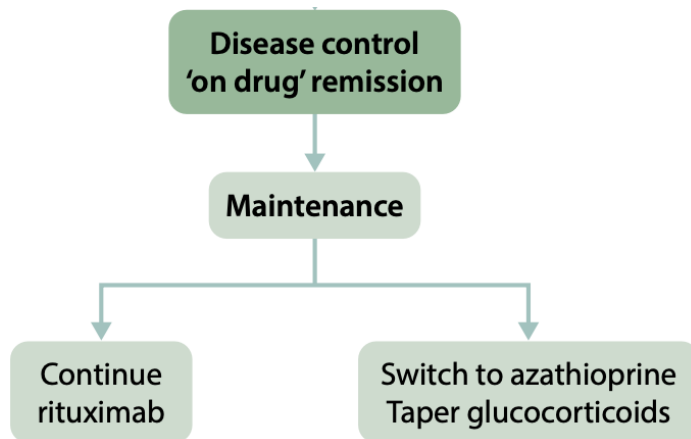
Rémission obtenue après Corticothérapie, Rituximab x4. Disparition des signes ORL et pulmonaire, créatininémie à 115 $\mu\text{mol/l}$ à M3.

Quel traitement d'entretien ?

- A. Rituximab 500 mg à M4 puis tous les 6 mois pendant 24 mois au total
- B. Rituximab 1000mg à M4 puis tous les 4 mois pendant 24 mois au total
- C. Mycophénolate Mofetil 1gr x2/j à partir de M3 pendant 24 mois au total
- D. Arrêt des corticoïdes entre M6 et M12
- E. Poursuite d'une corticothérapie à 7.5 mg/j pendant 24 mois au total



Traitement d'entretien



Rituximab preferred

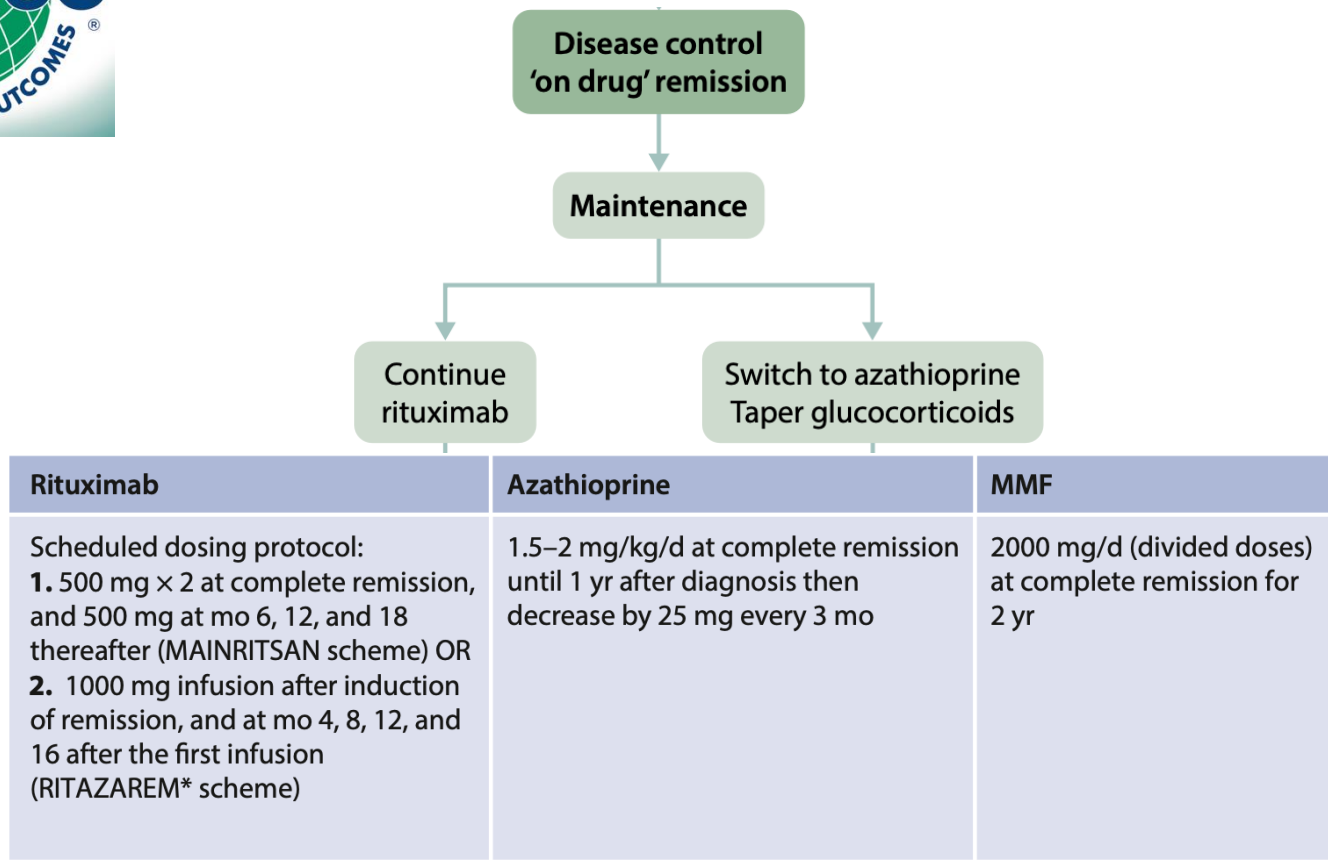
- Relapsing disease
- PR3-ANCA disease
- Frail older adults
- Glucocorticoid-sparing especially important
- Azathioprine allergy

Azathioprine preferred

- Low baseline IgG (<300 mg/dl)
- Limited availability of rituximab



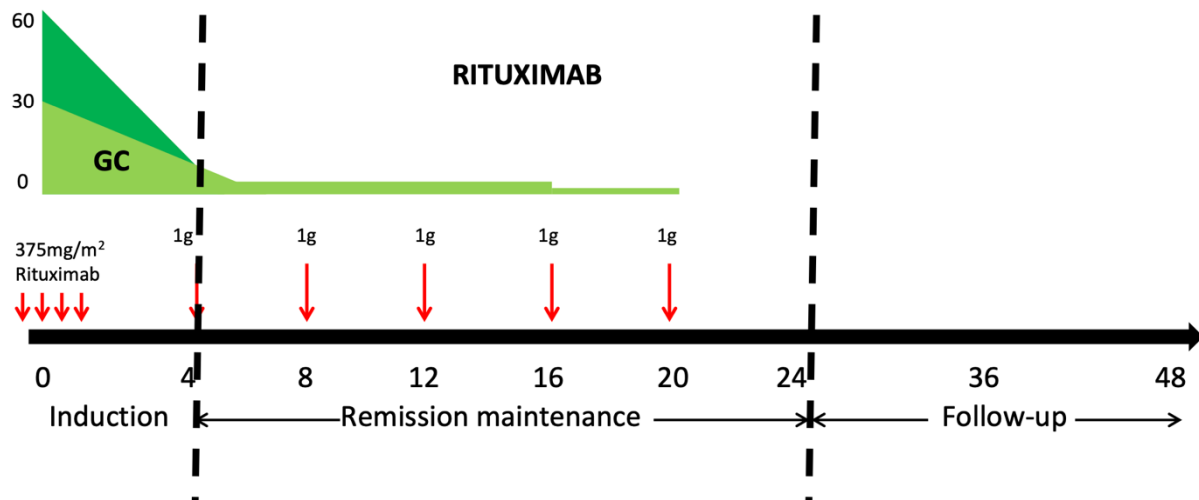
Traitement d'entretien



Schema d'utilisation du rituximab en entretien selon RITAZAREM

N=170 patients
Age moyen 57.8 ans
Tous en rechute de VAA
Durée de la maladie : 7.1 années
AntiPR3 à 72%
TT antérieur par CYC 78%

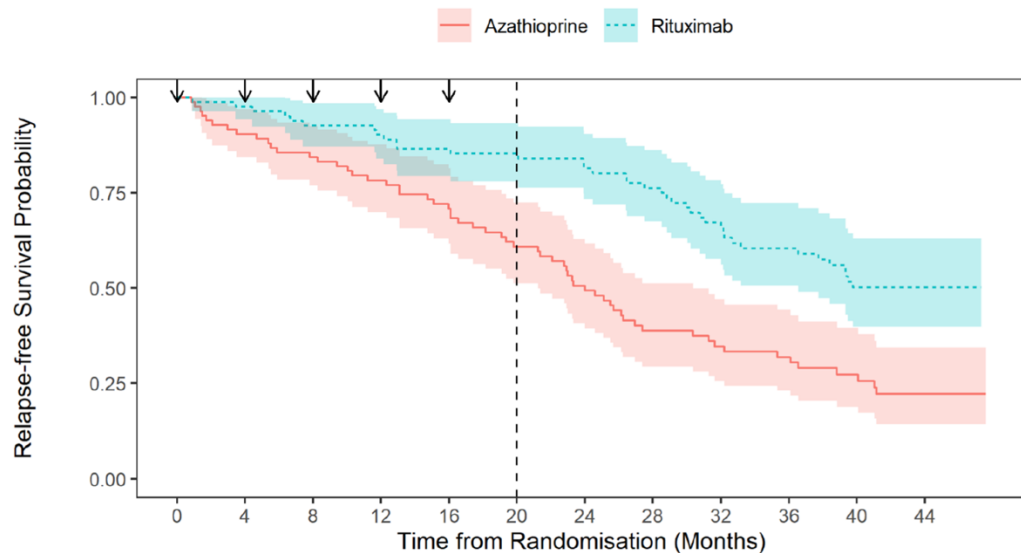
Randomisés RTX vs AZA



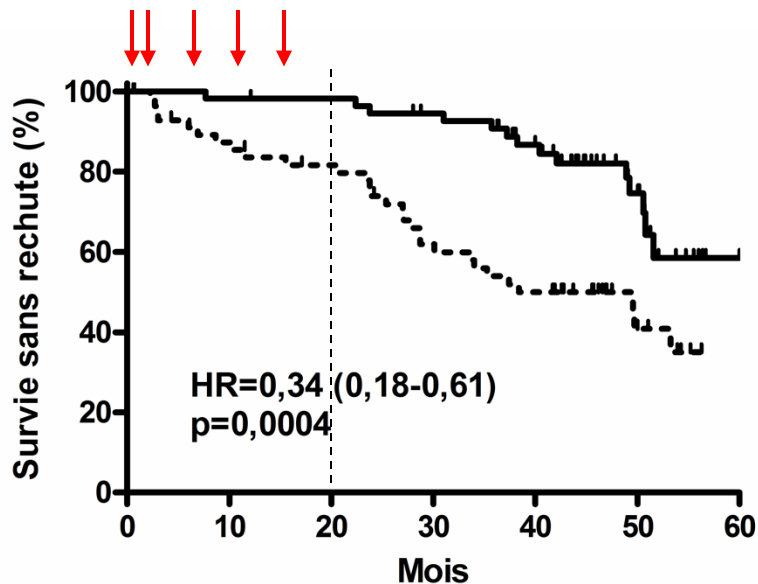
Schema d'utilisation du rituximab en entretien selon RITAZAREM

N=170 patients
Age moyen 57.8 ans
Tous en rechute de VAA
Durée de la maladie : 7.1 années
AntiPR3 à 72%
TT antérieur par CYC 78%

Randomisés RTX vs AZA

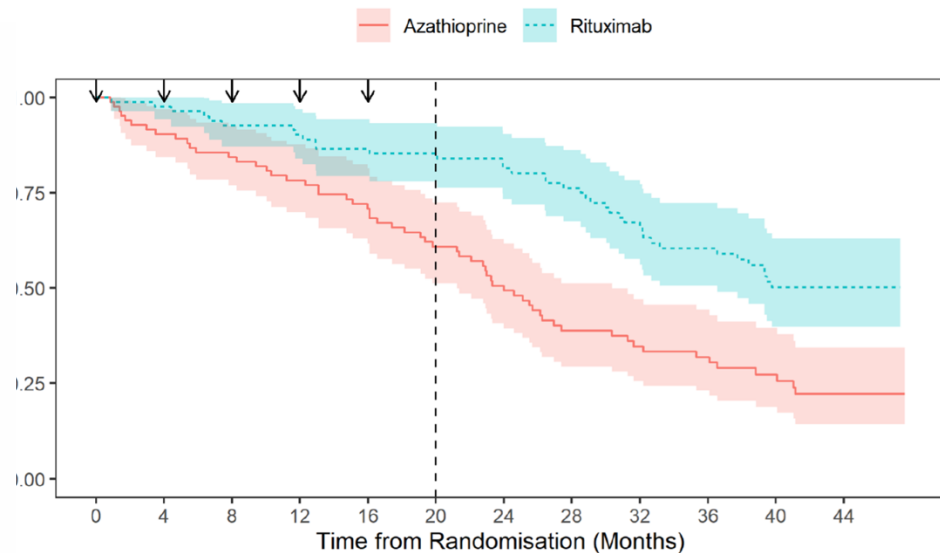


Schema d'utilisation du rituximab en entretien selon RITAZAREM



MAINRITSAN

Terrier, ARD 2018



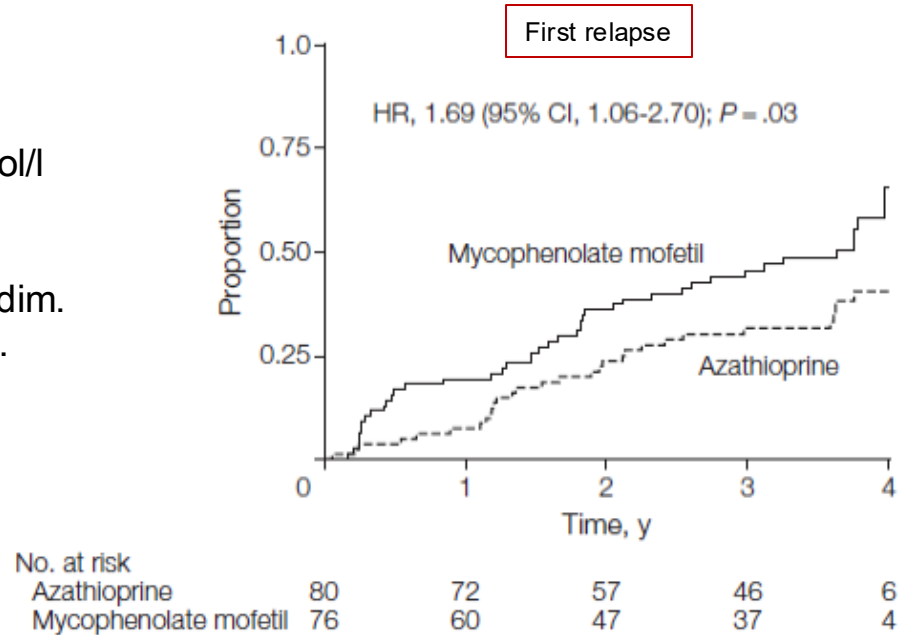
RITAZAREM

Smith, ARD 2023

Utilité du MMF en traitement d'entretien dans la VAA ?

IMPROVE

- n=156
- Atteinte rénale : creat moyenne 245 $\mu\text{mol/l}$
- Rémission sous CYC (IV ou PO)
- Randomisation
 - AZA 2 mg/kg/j jusqu' à M12 puis dim.
 - MMF 2 gr/j jusqu' à M12 puis dim.
- Durée du tt d'entretien : 42 mois



Clairement une option de dernière ligne, après l'azathioprine...

Hiemstra , JAMA 2010

Quand faut-il sevrer le patient en corticoïdes ?

- Dès le traitement d'induction ?
 - Switch précoce vers l'avacopan avec un mois de chevauchement
- Dans les 6 premiers mois ?
 - Cible de plusieurs essais thérapeutiques (RAVE, ADVOCATE, LOVAS)
- Garder une corticothérapie à petite dose jusqu'à la fin de l'entretien ?
 - Stratégie actuellement évaluée dans le protocole MAINEPSAN
- Au bout d'un an de traitement ?
 - Recommandé dans PEXIVAS et dans les KDIGO

Cas clinique n° 2

Patiente de 78 ans,

Diagnostic de MPA il y a 4 mois, avec arthralgies, neuropathie périphérique, atteinte rénale avec créatinine initiale à 410 $\mu\text{mol/l}$.

Rémission obtenue après Corticothérapie, Cyclophosphamide x2 et Rituximab x4. Disparition des signes généraux, créatininémie à 170 $\mu\text{mol/l}$ (DFGe 26) à M3.

Quels éléments vous suggèrent un faible risque de rechute ?

- A. Spécificité anti-MPO
- B. Age >65 ans
- C. Insuffisance rénale
- D. Absence d'atteinte ORL
- E. Hypogammaglobulinémie post-induction

Evaluation du risque de rechute

Caractéristiques initiales du patient / de la maladie

Predicting relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a Systematic review and meta-analysis

Catherine King ^{1,2}, Katie L. Druce^{3,4}, Peter Nightingale¹, Ellen Kay², Neil Basu⁵, Alan D. Salama⁶ and Lorraine Harper^{1,2}

TABLE 1 All risk factors remaining in the meta-analysis

Risk factor	Number of studies	Effect size [HR (fixed, 95% CI)]	P-value	I ² (%)
Anti-PR3 ANCA positive at diagnosis	4	1.69 (1.46, 1.94)	<0.00001	7
Lung involvement at diagnosis	3	1.18 (0.90, 1.86)	0.24	0
Age at diagnosis (per year)	3	1.00 (0.99, 1.01)	0.79	84
Cardiovascular system involvement at diagnosis	2	1.78 (1.26, 2.53)	0.001	43
Upper respiratory tract involvement at diagnosis	2	1.39 (0.91, 2.13)	0.13	0
Creatinine at diagnosis >200 µmol/l (relative to creatinine ≤100 µmol/l)	2*	0.39 (0.22, 0.69)	0.001	n/a
Creatinine at diagnosis 100–200 µmol/l (relative to creatinine ≤100 µmol/l)		0.81 (0.77, 0.85)	<0.001	n/a

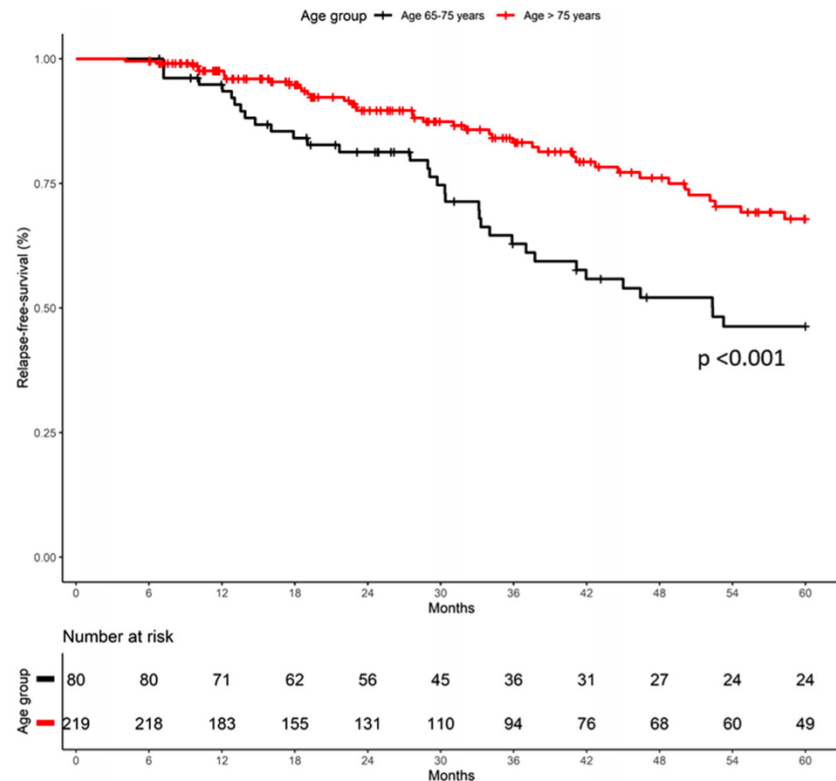
Evaluation du risque de rechute

Caractéristiques initiales du patient / de la maladie

Patients of 75 years and over with ANCA-associated vasculitis have a lower relapse risk than younger patients: A multicentre cohort study

■ Sara Thietart^{1,2}, ● Guillaume Beinse³, Perrine Smets⁴, Alexandre Karras⁵, Carole Philipponnet⁶, Jean-François Augusto⁷, Khalil El Karoui⁸, Rafik Mesbah⁹, Dimitri Titeca-Beauport¹⁰, Mohamed Hamidou¹¹, Pierre-Louis Carron¹², François Maurier¹³, Karim Sacre¹⁴, Pascal Cohen^{1,2}, Eric Liozon¹⁵, Claire Blanchard-Delaunay¹⁶, Alex Kostianovsky¹, Christian Pagnoux¹, Luc Mouthon^{1,2}, Loïc Guillevin^{1,2}, Benjamin Terrier^{1,2}, Xavier Puéchal^{1,2,*} ● & for the French Vasculitis Study Group¹

Thietart, J Int Med 2022



Evaluation du risque de rechute

Caractéristiques initiales du patient / de la maladie

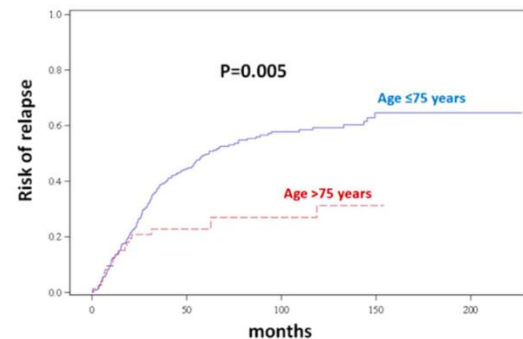
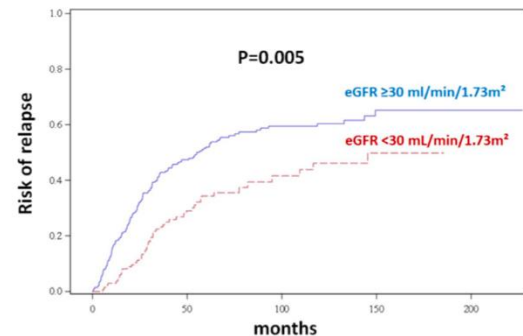
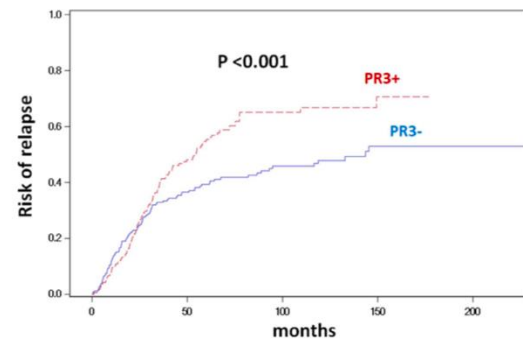
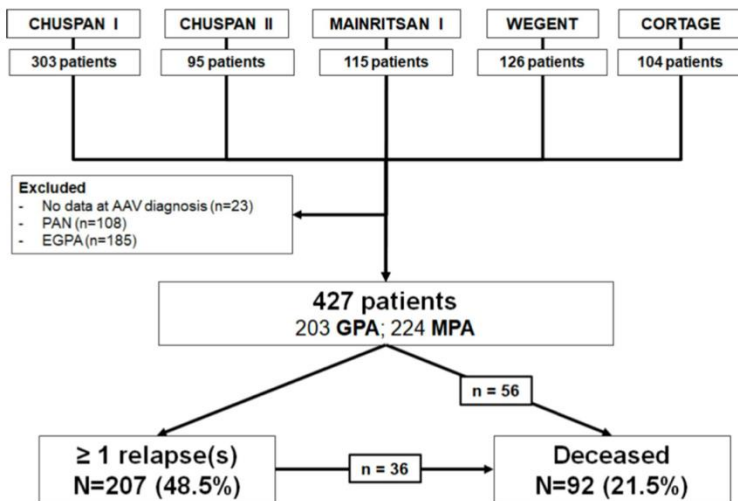
RMD
Open

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

ORIGINAL RESEARCH

Score to assess the probability of relapse in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Maxime Samson¹, Hervé Devilliers², Sara Thietart³, Pierre Charles⁴,
Christian Pagnoux⁵, Pascal Cohen⁶, Alexandre Karras^{7,8}, Luc Mouthon⁶,
Benjamin Terrier⁶, Xavier Puéchal⁶, Loïc Guillevin⁶



Evaluation du risque de rechute

Caractéristiques initiales du patient / de la maladie

RMD
Open

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

ORIGINAL RESEARCH

Score to assess the probability of relapse in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

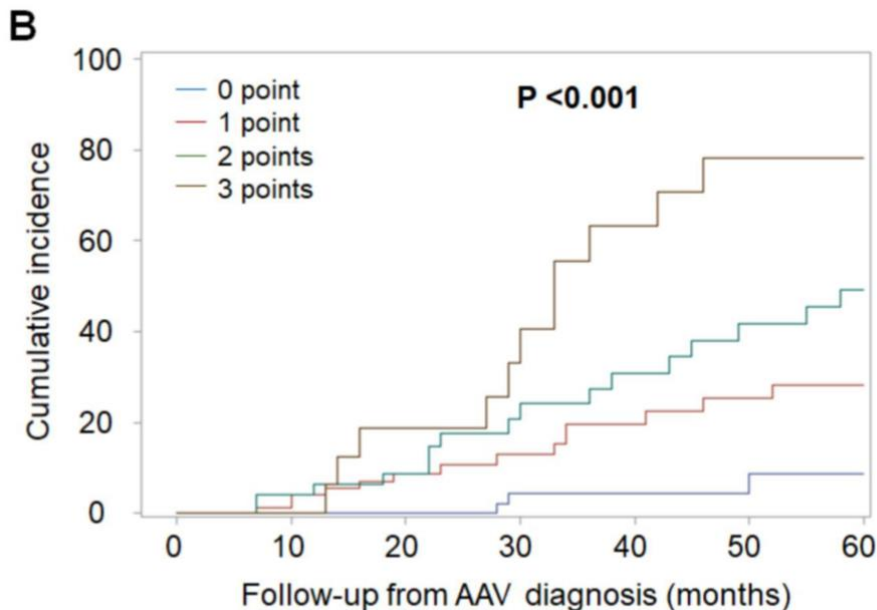
Maxime Samson¹, Hervé Devilliers², Sara Thietart³, Pierre Charles⁴,
Christian Pagnoux⁵, Pascal Cohen⁶, Alexandre Karras^{7,8}, Luc Mouthon⁶,
Benjamin Terrier⁶, Xavier Puéchal⁶, Loïc Guillevin⁶

FVSG Relapse Score (FRS) :

1 point for PR3-ANCA,

1 point for eGFR ≥ 30

1 point for age ≤ 75 years
at AAV diagnosis



Cas clinique n° 2 (suite)

Patiente de 78 ans,

Diagnostic de MPA il y a 4 mois, avec arthralgies, neuropathie périphérique, atteinte rénale avec créatinine initiale à 410 $\mu\text{mol/l}$.

Rémission obtenue après Corticothérapie, Cyclophosphamide x2 et Rituximab x4. Disparition des signes généraux, créatininémie à 170 $\mu\text{mol/l}$ (DFGe 26) à M3.

Malgré une hypogammaglobulinémie à 4 g/l, vous décidez d'entreprendre un traitement par RTX 500 mg/6 mois

Quelques mois plus tard, la patiente présente une pneumopathie, puis une septicémie à point de départ urinaire.

Comment adaptez-vous son traitement immunosuppresseur ?

Comment alléger l'immunosuppression si complications infectieuses ?

- Ajuster les ré-injections de RTX aux CD19+/ANCA ? Au dosage de RTX ?
 - Stratégie évaluée dans l'essai MAINRITSAN 2

MAINRITSAN 2 – study design



Induction

Iv CYC or RTX

R
E
M
I
S
S
I
O
N

D0 D15

M6

M12

M18

“Fixed dose” arm

D0

M3

M6

M9

M12

M15

M18

“On demand” arm

 = RTX 500 mg

Re-infusion only if
ANCA titer x 2 on ELISA
or CD19+>0/mm3

Charles P, ARD 2018

MAINRITSAN 2 – results

162 patients included in the study

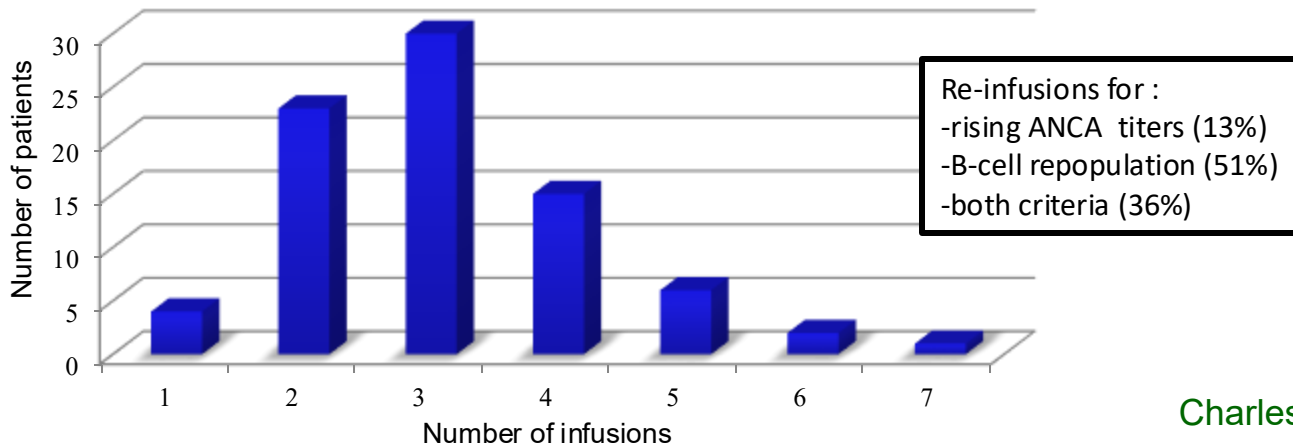
Induction regimen : ivCYC 62%, RTX : 38%

Study population : GPA (72%) / MPA (28%)

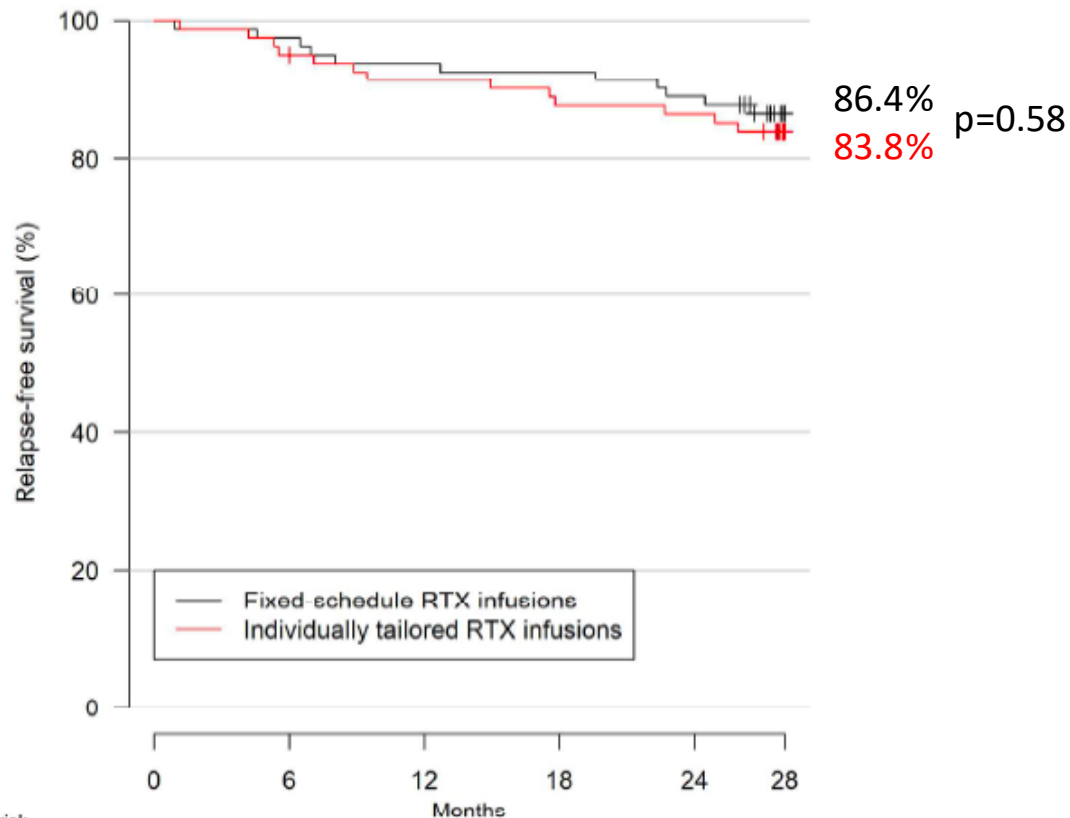
Newly diagnosed AAV : 64%

Number of infusions /18 months :

	tailored-infusion	vs.	fixed-schedule
	n=248		n=381
median (IQR)	3 (2-4)		5 (5-5)



MAINRITSAN 2 – results



CONCLUSIONS :

(Short-term) AAV relapse rate for patients treated with individually tailored or fixed-schedule rituximab-infusion regimens did not differ significantly.

Those benefitting from personalized care received fewer infusions and lower total rituximab doses

BUT :

-same incidence of infectious SAE in the two arms
-no significant difference of gammaglobulin levels

Using Rituximab trough levels to re-inject RTX ?

Arthritis & Rheumatology
Vol. 0, No. 0, Month 2023, pp 1-11
DOI 10.1002/art.42556
© 2023 American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

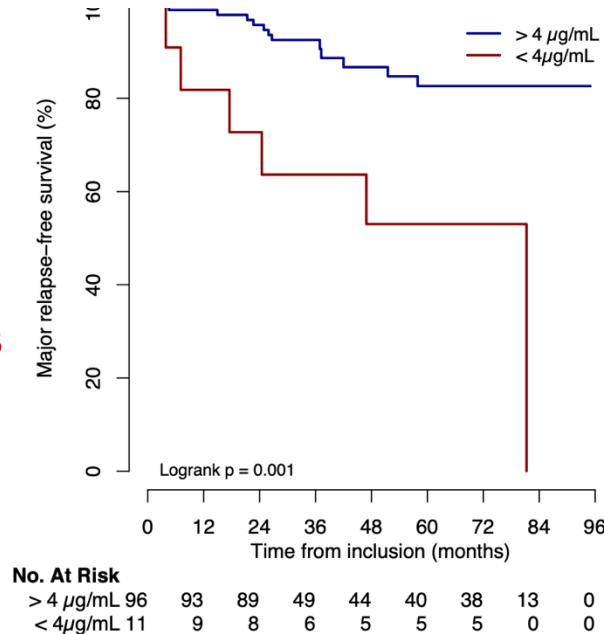
Association Between Plasma Rituximab Concentration and the Risk of Major Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitides During Rituximab Maintenance Therapy

Nihel Khoudour,¹ Florence Delestre,² Fabienne Jabot-Hanin,^{3†} Anne Jouinot,^{4†} Juliette Nectoux,⁵ Franck Letouneur,⁶ Brigitte Izac,⁶ Michel Vidal,⁷ Loïc Guillevin,⁸ Xavier Puéchal,⁸ Pierre Charles,⁹ Benjamin Terrier,^{8†} and Benoit Blanchet^{7†}

MAINRITSAN 2 trial

-end-point : long-term relapse rate
-rituximab C evaluated 3months after the first RTX injection for maintenance

Low trough levels of RTX at M3 are associated with relapse



- The frequency of total depletion of CD19+ B cells at M6 was not statistically different between patients with M3 RTX plasma levels < or > 4 µg/ml

- No significant difference between patients treated for induction with RTX (n = 37) or CYC (n = 70)

- RTX CM3 <4 µg/l was associated with more elevated gammaglobulin levels but higher incidence of infection (HR 2.20 [95% CI 1.04–4.64]; P = 0.040)

Comment alléger l'immunosuppression si complications infectieuses ?

- Ajuster les ré-injections de RTX aux CD19+/ANCA ? Au dosage de RTX ?
 - Stratégie évaluée dans l'essai MAINRITSAN 2
- Arrêter précocement le RTX avant M24 dans certains cas?
 - Pas de traitement d'entretien si patient restant en dialyse ?

Reducing immunosuppression in ESKD patients ?

Chapell Hill Cohort

Table 5 | Summary of pre and post relapses in patients who reached ESRD

ESRD	Group	n (%)	n (relapse)	Follow-up time (years)	Incidence (per patient-year)	95% CI
<i>Pre</i>						
	ESRD	93	26	130.4	0.20	(0.13, 0.26)
	PR3-ANCA ^a	35 (39%)	22	65.3	0.34	(0.25, 0.42)
	MPO-ANCA ^a	55 (61%)	4	62.4	0.06	(0.004, 0.12)
<i>Post</i>						
	ESRD	93	14	184.6	0.08	(0.04, 0.11)
	PR3-ANCA ^a	35 (39%)	7	65.6	0.11	(0.04, 0.18)
	MPO-ANCA ^a	55 (61%)	4	101.1	0.04	(0.002, 0.076)

Incidence of infections after ESRD : 1.92/patient-year
without IS 1.03/patient-year

Decrease of vasculitis activity/relapse rate
Increased mortality (x4.5)
Increased risk for infection (x2)

Lionaki, Kidney Int 2009

French National Registry

Table 4. Rates of all vasculitis relapses, infections, cardiovascular events, and cancers before and after dialysis initiation in the 141 patients for whom dialysis initiation did not result from a first vasculitis flare

Events	Patients (N)	Events (n)	Mean Follow-Up per Patient, yr, Mean±SD	Incidence (per 100 Patient-yr)	Days in Hospital (per Patient-yr)
All relapses					
Before dialysis	141	78	1±0.2	57 (56–57) ^a	13 ^a
After dialysis	141	32	3±2	7 (6–9) ^a	1 ^a
Serious relapses					
Before dialysis	141	70	1±0.2	51 (50–53) ^a	13 ^a
After dialysis	141	25	3±2	6 (4–8) ^a	1 ^a
Nonserious relapses					
Before dialysis	141	8	1±0.2	6 (4–7) ^a	
After dialysis	141	7	3±2	2 (0–3) ^a	
Infections					
Before dialysis	141	22	1±0.2	16 (14–18) ^a	2 ^a
After dialysis	141	148	3±2	35 (33–38) ^a	4 ^a
Cardiovascular events					
Before dialysis	141	18	1±0.2	13 (11–15) ^a	2 ^a
After dialysis	141	144	3±2	34 (33–36) ^a	3 ^a
Cancer					
Before dialysis	141	8	1±0.2	6 (4–8)	
After dialysis	141	12	3±2	3 (1–5)	

229 AAV pts initiating chronic dialysis between 2008-2012,

After a mean follow-up of 4.6 ± 2.7 years
-52.6% of patients experienced a serious infection,
-51.6% a cardiovascular event
-17.3% a vasculitis relapse

Kauffmann, CJASN 2021

Reducing immunosuppression in ESKD patients ?

Chapell Hill Cohort

Table 5 | Summary of pre and post relapses in patients who reached ESRD

ESRD	Group	n (%)	n (relapse)	Follow-up time (years)	Incidence (per patient-year)	95% CI
<i>Pre</i>						
	ESRD	93	26	130.4	0.20	(0.13, 0.26)
	PR3-ANCA ^a	35 (39%)	22	65.3	0.34	(0.25, 0.42)
	MPO-ANCA ^a	55 (61%)	4	62.4	0.06	(0.004, 0.12)
<i>Post</i>						
	ESRD	93	14	184.6	0.08	(0.04, 0.11)
	PR3-ANCA ^a	35 (39%)	7	65.6	0.11	(0.04, 0.18)
	MPO-ANCA ^a	55 (61%)	4	101.1	0.04	(0.002, 0.076)

Incidence of infections after ESRD : 1.92/patient-year
without IS 1.03/patient-year

Decrease of vasculitis activity/relapse rate
Increased mortality (x4.5)
Increased risk for infection (x2)

Lionaki, Kidney Int 2009

French National Registry

Causes of Death	All Patients, n=107
Infection	37 (35)
Cardiovascular	28 (26)
Cancer	9 (8)
Other	8 (8)
Vasculitis flare	6 (6)
Cachexia	6 (6)
Dementia	1 (1)
Unknown	12 (11)

After a mean follow-up of 4.6 ± 2.7 years
-52.6% of patients experienced a serious infection,
-51.6% a cardiovascular event
-17.3% a vasculitis relapse

Kauffmann, CJASN 2021

Reducing immunosuppression in ESKD patients ?

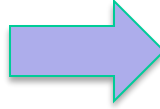
MASTER-ANCA Trial (recruiting)

Inclusion criteria :

- GPA or MPAAAV with renal injury.
- Recent (<6 mo) active, de novo or relapsing AAV.
- ESRD, defined by eGFR ≤ 15 or dialysis for >60 days
- Induction IS treatment with CYC or RTX

Non-Inclusion criteria :

- severe extra-renal AAV in the last 12 months



Composite primary endpoint :

- Serious infection or
- Severe AAV relapse or
- Death

Randomization :

- weaning of immunosuppression (IS)
vs
- maintenance IS therapy (RTX/6m)

Follow-up : 24 months

136 pts to be included (101 to date)

Comment alléger l'immunosuppression si complications infectieuses ?

- Ajuster les ré-injections de RTX aux CD19+/ANCA ? Au dosage de RTX ?
 - Stratégie évaluée dans l'essai MAINRITSAN 2
- Arrêter précocement le RTX avant M24 dans certains cas ?
 - Pas de traitement d'entretien si patient restant en dialyse ?
- Arrêter précocement les corticoïdes ?
 - Facteur de risque important favorisant l'hypogammaglobulinémie

Comment alléger l'immunosuppression si complications infectieuses ?

- Ajuster les ré-injections de RTX aux CD19+/ANCA ? Au dosage de RTX ?
 - Stratégie évaluée dans l'essai MAINRITSAN 2
- Arrêter précocement le RTX avant M24 dans certains cas ?
 - Pas de traitement d'entretien si patient restant en dialyse ?
- Arrêter précocement les corticoïdes ?
 - Facteur de risque important favorisant l'hypogammaglobulinémie
- Rajouter un traitement par IgIVs ?
 - Réduisent l'incidence des complications infectieuses
 - Peuvent avoir un effet immunomodulateur sur la VAA
- Repasser à l'azathioprine ?

Cas clinique n° 3

Patient de 59 ans,

Diagnostic de MPA il y a 5 ans, avec atteinte rénale et neurologique.

Rémission initiale obtenue après Corticothérapie et Cyclophosphamide.

Traitement d'entretien initial par RTX pendant 18 mois, selon MAINRITSAN

Rechute survenue 3 ans après l'arrêt de l'immunosuppression, avec atteinte rénale (creatinine à 220 $\mu\text{mol/l}$) et pulmonaire.

Rémission obtenue cette fois-ci avec Corticoïdes/Avacopan et Rituximab

Initiation d'un traitement d'entretien par antiCD20 semestriel.

Quelle durée de traitement d'entretien proposez-vous ?

Cas clinique n° 3

Rechute survenue 3 ans après l'arrêt de l'immunosuppression, avec atteinte rénale (creatinine à 220 $\mu\text{mol/l}$) et pulmonaire.

Rémission obtenue cette fois-ci avec Corticoïdes/Avacopan et Rituximab

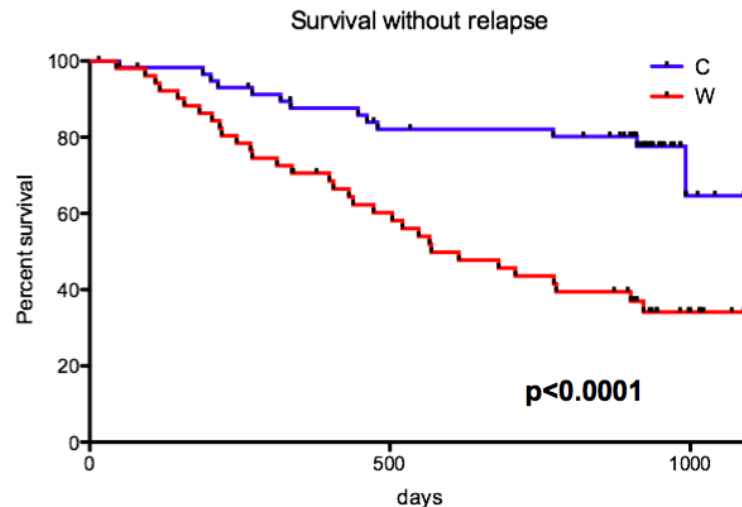
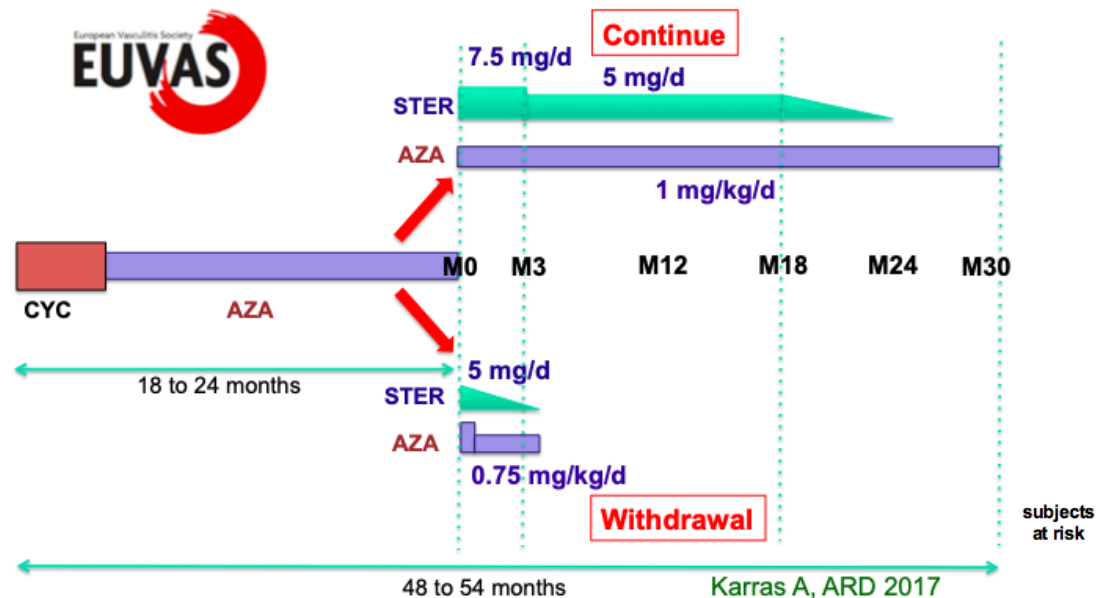
Initiation d'un traitement d'entretien par antiCD20 semestriel.

Quelle durée de traitement d'entretien proposez-vous ?

- A. 18/24 mois de RTX semestriel
- B. 48 mois de RTX semestriel
- C. Jusqu'à négativation des ANCA
- D. Passage à l'Obinutuzumab semestriel pendant 18/24 mois

Quand arrêter le traitement d'entretien ?

IMPROVE



subjects
at risk

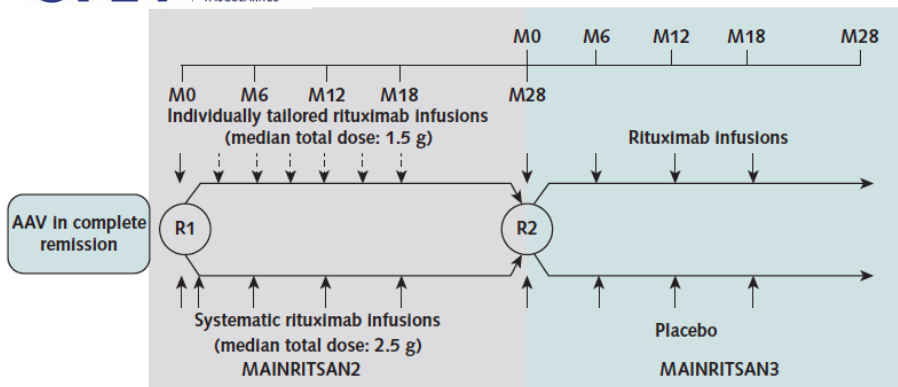
C	59	56	49	44	43	17
W	51	45	34	25	20	9

24 vs 48 months of maintenance IS with AZA

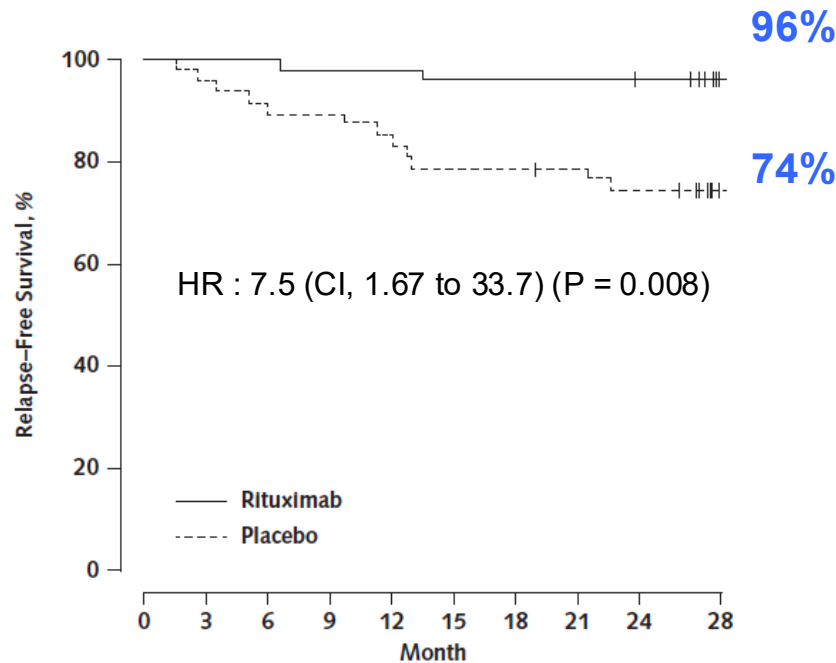
Quand arrêter le traitement d'entretien ?



MAINRITSAN 3



Charles P, Ann Int Med 2020

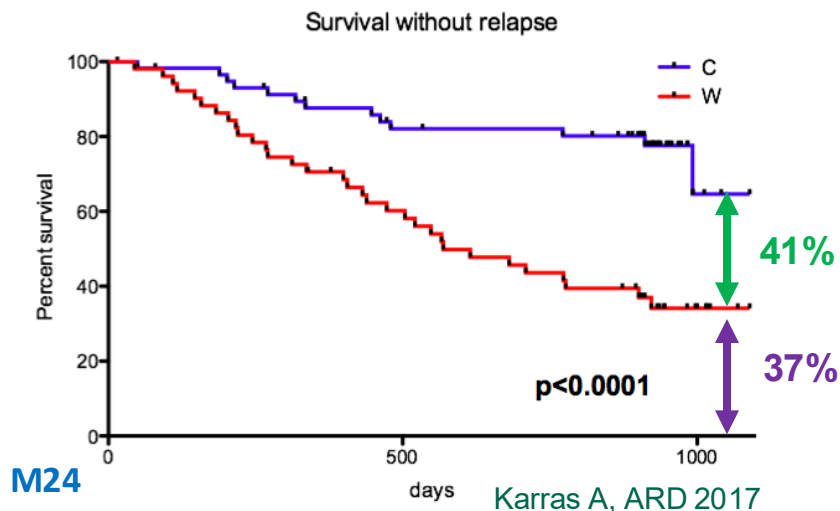


Patients at risk, <i>n</i>										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	28
Rituximab	50	50	50	49	49	48	48	48	47	32
Placebo	47	45	43	42	40	37	37	36	34	21

28 vs 56 months of maintenance IS with RTX

Quand arrêter le traitement d'entretien ?

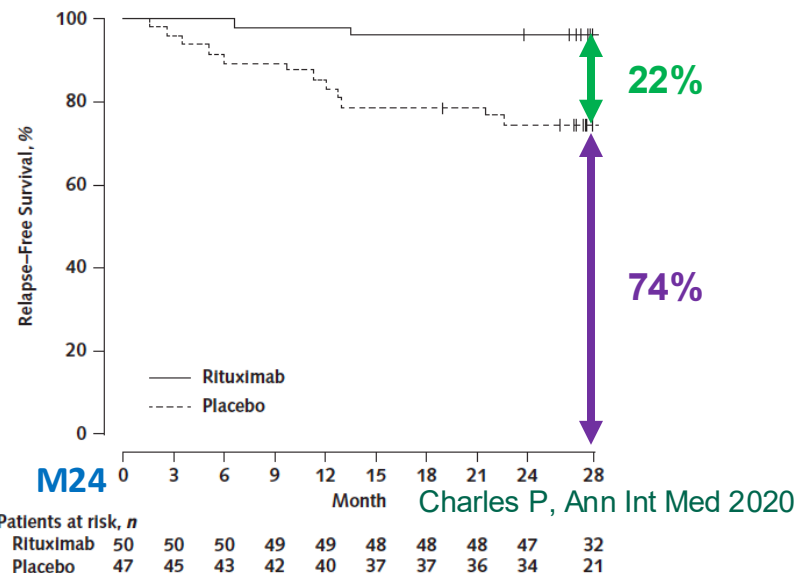
Arrêt ou poursuite de l'IS à M24 ???



subjects
at risk

C	59	56	49	44	43	17
W	51	45	34	25	20	9

Etude REMAIN : 24 vs 54 mois d'Azathioprine



Patients at risk, n

Rituximab	50	50	50	49	49	48	48	48	47	32
Placebo	47	45	43	42	40	37	37	36	34	21

Etude MAINRITSAN 3 : 24 vs 56 mois de Rituximab

- La poursuite du traitement IS réduit le risque de rechute (en majorant le risque inf)
- Un pourcentage non négligeable de patiente ne rechutent pas malgré l'arrêt de l'IS

Recommandations GFEV 2020

Concernant la durée du traitement d'entretien par RTX

Terrier et al. *Orphanet J Rare Dis* 2020, **15**(Suppl 2):351
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01621-3>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

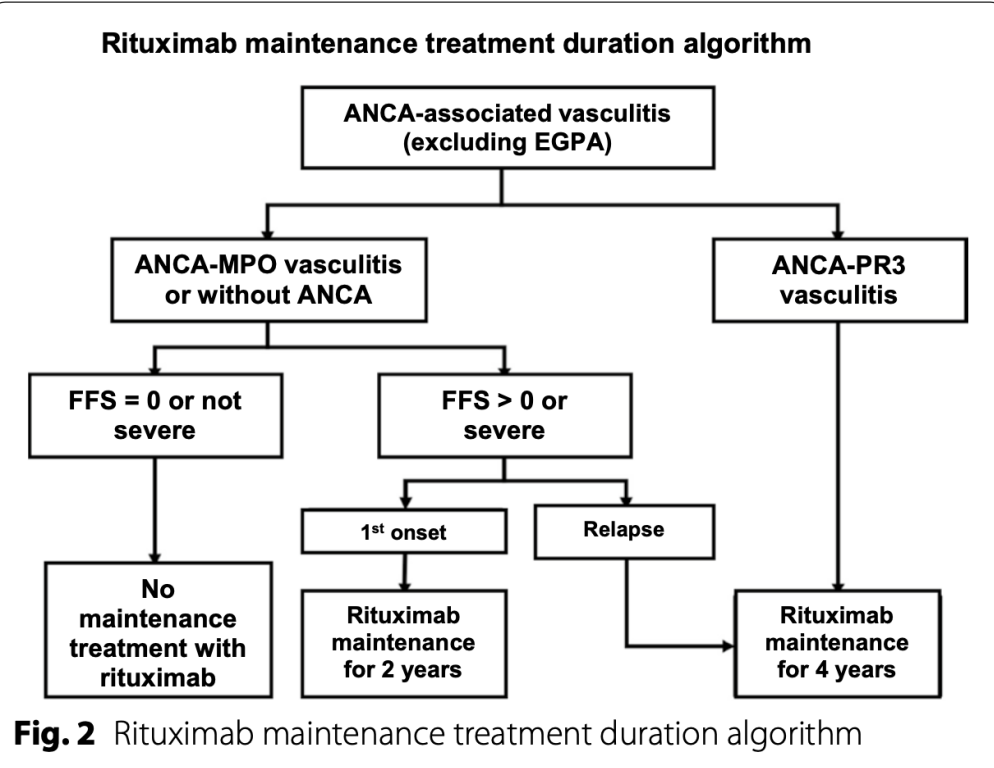
POSITION STATEMENT

Open Access



French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides)

Benjamin Terrier¹, Raphaël Darbon², Cécile-Audrey Durel³, Eric Hachulla^{4*}, Alexandre Karras⁵, Hélène Maillard⁴,
Thomas Papo⁶, Xavier Puechal¹, Grégory Pugnet⁷, Thomas Quemeneur⁸, Maxime Samson⁹, Camille Taille¹⁰,
Loïc Guillevin¹ and Collaborators





KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis

Kidney International 2024

9.3.2 Maintenance therapy

Recommendation 9.3.2.1: We recommend maintenance therapy with either rituximab, or azathioprine and low-dose glucocorticoids after induction of remission (1C).

Practice Point 9.3.2.1: Following rituximab induction, maintenance immunosuppressive therapy should be given to most patients.

Practice Point 9.3.2.2: The optimal duration of remission therapy is between 18 months and 4 years after induction of remission.

Practice Point 9.3.2.3: When considering withdrawal of maintenance therapy, the risk of relapse should be considered, and patients should be informed of the need for prompt attention if symptoms recur (Figure 12).

KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis

Kidney International 2024

9.3.2 Maintenance therapy

Recommendation 9.3.2.1: We recommend maintenance therapy with either rituximab, or azathioprine and low-dose glucocorticoids after induction of remission (1C).

Practice Point 9.3.2.1: Following rituximab induction, maintenance immunosuppressive therapy should be given to most patients.

Practice Point 9.3.2.2: The optimal duration of remission therapy is between 18 months and 4 years after induction of remission

Practice Point 9.3.2.3: When considering withdrawal of maintenance therapy, the risk of relapse should be considered, and patients should be informed of the need for prompt attention if symptoms recur (Figure 12).

Baseline factors	Factors after diagnosis	Treatment factors
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of granulomatosis with polyangiitis • PR3–ANCA subgroup • Higher serum creatinine • More extensive disease • Ear, nose, and throat disease 	<ul style="list-style-type: none"> • History of relapse • ANCA positive at the end of induction • Rise in ANCA 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower cyclophosphamide exposure • Immunosuppressive withdrawal • Glucocorticoid withdrawal

Figure 12 | Factors that increase relapse risk for AAV. AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; PR3, proteinase 3.

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Hellmich, Ann Rheum Dis 2024

For maintenance of remission of GPA and MPA, after induction of remission with either rituximab or cyclophosphamide, we recommend treatment with rituximab. Azathioprine or methotrexate may be considered as alternatives.

1b

A

100

9.3±1.0

We recommend that therapy to maintain remission for GPA and MPA be continued for 24–48 months following induction of remission of new-onset disease.* Longer duration of therapy should be considered in relapsing patients or those with an increased risk of relapse, but should be balanced against patient preferences and risks of continuing immunosuppression.†

1a*
4†

B
D

100

9.1±1.4

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Hellmich, Ann Rheum Dis 2024

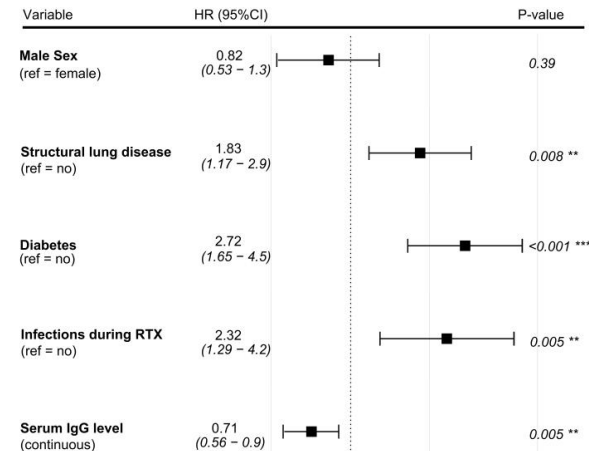
For maintenance of remission of GPA and MPA, after induction of remission with either rituximab or cyclophosphamide, we recommend treatment with rituximab. Azathioprine or methotrexate may be considered as alternatives.

We recommend that therapy to maintain remission for GPA and MPA be continued for 24–48 months following induction of remission of new-onset disease.* Longer duration of therapy should be considered in relapsing patients or those with an increased risk of relapse, but should be balanced against patient preferences and risks of continuing immunosuppression.†

1b	A	100	9.3±1.0
1a*	B	100	9.1±1.4
4†	D		

FIG. 3 Infection prediction at time of last RTX

A Cox proportional hazard model for risk of infection



Recommandations GFEV 2025

Concernant la durée du traitement d'entretien par RTX

« Il est difficile d'identifier les patients à haut risque de rechute, et le risque infectieux, particulièrement mis en avant par la pandémie à SARS-CoV2, rend difficile la systématisation de la prolongation du traitement au delà de 18 mois.

Un traitement long (4 ans ou plus) doit tout de même être envisagé chez des patients rechuteurs ou avec une symptomatologie impactant la qualité de vie (symptômes ORL, arthralgies). Il doit être discuté avec le patient et de façon collégiale.

Les données soutenant une stratégie à la demande basée sur les CD19 et/ou les ANCA sont pour l'instant insuffisantes, ces paramètres n'étant pas suffisamment prédictifs des rechutes à l'échelle individuelle »