

# Protocole National de Diagnostic et de Soins

## Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA)



Ce PNDS a été  
actualisé sous la  
coordination des :

**Pr Benjamin TERRIER**  
**Pr Loïc GUILLEVIN**

Sous l'égide du  
Groupe Français d'Etude  
des Vascularites

Et de la

Filière des maladies  
auto-immunes et  
auto-inflammatoires rares

## Liste des personnes ayant collaboré à l'actualisation du PNDS « Vasculaires nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vasculaires associées aux ANCA) »

Cette actualisation du PNDS « Vasculaires nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vasculaires associées aux ANCA) » a été coordonnée par le Professeur Benjamin TERRIER et le Professeur Loïc GUILLEVIN, à partir de la première version du PNDS rédigée en 2007 par le Professeur Loïc GUILLEVIN et le Docteur Christian PAGNOUX. Ce travail est réalisé sous l'égide du Groupe Français d'Etude des Vasculaires (GFEV) et de la Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI<sup>2</sup>R).

### Groupe rédactionnel de l'actualisation

Pr GUILLEVIN Loïc, Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP  
Pr TERRIER Benjamin, Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP

### Groupe multidisciplinaire de relecture

Pr AUDARD Vincent, Néphrologie, CHU Henri Mondor, AP-HP  
Pr AUMAITRE Olivier, Médecine Interne, CHU Clermont-Ferrand  
Dr BRIOT Karine, Rhumatologie, CHU Cochin, AP-HP  
Pr CACOUB Patrice, Médecine Interne, CHU Pitié Salpêtrière, AP-HP  
Pr CATHEBRAS Pascal, Médecine Interne, CHU Saint Etienne  
Pr CHAUVEAU Dominique, Néphrologie, CHU Toulouse  
Pr CHOSIDOW Olivier, Dermatologie, CHU Henri Mondor, AP-HP  
Dr CHOUCHANA Laurent, Pharmacologie, CHU Cochin, AP-HP  
Pr COTTIN Vincent, Pneumologie, CHU Lyon  
Pr CORNEC Divi, Rhumatologie, CHU Brest  
M. DARBON Raphaël, association France Vasculaires  
Pr DAUGAS Eric, Néphrologie, CHU Bichat, AP-HP  
Dr DIOT Elisabeth, Médecine Interne, CHU Tours  
Pr DUPIN Nicolas, Dermatologie, CHU Cochin, AP-HP  
Dr DUREL Cécile-Audrey, Médecine Interne, CHU Lyon  
Dr EL KAROUI Khalil, Néphrologie, CHU Henri Mondor, AP-HP  
Pr FAIN Olivier, Médecine Interne, CHU Saint Antoine, AP-HP  
Dr GOBERT Pierre, Néphrologie, Clinique Rhône Durance, Avignon  
Pr GUILPAIN Philippe, Médecine Interne, CHU Montpellier  
Pr HACHULLA Eric, Médecine Interne, CHU Lille  
Pr HAMIDOU Mohamed, Médecine Interne, CHU Nantes  
Dr HUMMEL Aurélie, Néphrologie, CHU Necker, AP-HP  
Dr JACHIET Marie, Dermatologie, CHU Saint Louis, AP-HP  
Pr JOUINEAU Stéphane, Pneumologie, CHU Rennes  
Pr JOURDE CHICHE Noémie, Néphrologie, CHU Marseille

Pr KARRAS Alexandre, Néphrologie, HEGP, AP-HP  
Dr LANDRON Cédric, Médecine Interne, CHU Poitiers  
Pr LE JEUNNE Claire, Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP  
Pr LEGA Jean-Christophe, Médecine Interne, CHU Lyon  
Dr MAILLARD Hélène, Médecine Interne, Filière FAI<sup>2</sup>R  
Pr MARIETTE Xavier, Rhumatologie, CHU Kremlin-Bicêtre, AP-HP  
Dr MOREL Nathalie, Médecine Générale, CHU Cochin, AP-HP  
Dr PAGNOUX Christian, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada  
Pr PAPO Thomas, Médecine Interne, CHU Bichat, AP-HP  
Dr PUECHAL Xavier, Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP  
Dr PUGNET Grégory, Médecine Interne, CHU Toulouse  
Dr QUEMENEUR Thomas, Médecine Interne, CH Valenciennes  
Dr REMY Philippe, Néphrologie, CHU Henri Mondor, AP-HP  
Dr SAMSON Maxime, Médecine Interne, CHU Dijon  
Pr TAILLE Camille, Pneumologie, CHU Bichat, AP-HP  
Pr VANDERGHEYNST Frédéric, Médecine Interne, CHU Bruxelles, Belgique  
Mme WILLEMS Alexandra, Filière FAI<sup>2</sup>R

## Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

### Informations destinées aux professionnels de santé

GFEV – Groupe Français d’Etude des Vasculaires, [www.vascularites.org](http://www.vascularites.org)

FAI<sup>2</sup>R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, [www.fai2r.org](http://www.fai2r.org)

Orphanet, [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Respifil – Filière de santé des maladies respiratoires rares, [www.respifil.fr](http://www.respifil.fr)

SNFMI – Société Nationale Française de Médecine Interne, [www.snfmi.org](http://www.snfmi.org)

SFR – Société Française de Rhumatologie, [sfr.larhumatologie.fr](http://sfr.larhumatologie.fr)

SFD – Société Française de Dermatologie, [www.sfdermato.org](http://www.sfdermato.org)

SPLF – Société de Pneumologie de Langue Française, [splf.fr](http://splf.fr)

SFNDT – Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, [www.sfndt.org](http://www.sfndt.org)

Centre de référence des maladies pulmonaires rares, [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr)

SOFREMIP – Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires Pédiatriques, [www.sofremip.sfpediatrie.com](http://www.sofremip.sfpediatrie.com)

CRI – Club Rhumatismes et Inflammation, [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)

EUVAS – European Vasculitis Study Group, [www.vasculitis.org](http://www.vasculitis.org)

VCRC – Vasculitis Clinical Research Consortium, [www.rarediseasesnetwork.org/cms/vcrc](http://www.rarediseasesnetwork.org/cms/vcrc)

CanVasc – Site web du Groupe Canadien de Recherche sur les Vasculaires, [www.canvasc.ca](http://www.canvasc.ca)

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr))

### Informations destinées aux patients

GFEV – Groupe Français d’Etude des Vasculaires, [www.vascularites.org](http://www.vascularites.org)

Association France Vasculaires, [www.association-vascularites.org](http://www.association-vascularites.org)

Alliance maladies rares, [www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org)

EURORDIS – Fédération d’associations de malades et d’individus actifs dans le domaine des maladies rares, [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

FAI<sup>2</sup>R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, [www.fai2r.org](http://www.fai2r.org)

FMO – Fédération des maladies orphelines, [www.maladies-orphelines.fr](http://www.maladies-orphelines.fr)

Maladies Rares Info Services, [www.maladiesraresinfo.org](http://www.maladiesraresinfo.org)

Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etp.maladiesrares.com/>

Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>

Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30

AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs, [www.association-afvd.com](http://www.association-afvd.com)

## Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à l'actualisation du PNDS « Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA) » .....	2
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients .....	4
Informations destinées aux professionnels de santé .....	4
Informations destinées aux patients.....	4
Liste des abréviations .....	7
Critères d'éligibilité à l'ALD 21.....	9
Synthèse du PNDS « Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA) » .....	10
Évaluation initiale .....	10
Prise en charge thérapeutique .....	11
Suivi.....	12
1. Objectif .....	14
2. Les vascularites nécrosantes systémiques .....	14
2.1 Définition et classifications .....	14
2.2 Épidémiologie.....	15
2.3 Facteurs étiologiques.....	15
2.3.1 Prédisposition génétique .....	15
2.3.2 Facteurs favorisants.....	16
2.3.3 Physiopathologie.....	16
2.4 Evolution et pronostic.....	18
2.4.1 Périartérite noueuse .....	18
2.4.2 Granulomatose avec polyangéite .....	20
2.4.3 Polyangéite microscopique .....	21
2.4.4 Granulomatose éosinophilique avec polyangéite.....	21
2.5 Traitements .....	21
3. Méthode .....	22
4. Evaluation initiale.....	22
4.1 Objectifs.....	22
4.2 Professionnels impliqués .....	22
4.3 Démarche diagnostique et évaluation de la gravité .....	23
4.3.1 Examens cliniques et paracliniques.....	23
4.3.2 Confirmation du diagnostic.....	27
4.3.3 Diagnostics différentiels des vascularites nécrosantes systémiques primitives .....	28
4.3.4 Appréciation de la gravité de la maladie .....	29
5. Prise en charge thérapeutique.....	30
5.1 Objectifs.....	30
5.2 Professionnels impliqués .....	30
5.3 Education thérapeutique du patient.....	30
5.4 Rôle des associations de patients.....	35
5.5 Traitements pharmacologiques .....	36
5.5.1 Traitements médicamenteux des vascularites nécrosantes systémiques .....	37
5.5.2 Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques.....	58

5.5.3	Traitement des rechutes et des formes réfractaires .....	61
5.5.4	Traitements médicamenteux associés.....	61
5.5.5	Cas particuliers.....	67
5.5.6	Autres traitements médicaux non spécifiques associés .....	68
5.6	Traitements non pharmacologiques et prise en charge paramédicale associée.....	70
6.	Suivi .....	72
6.1	Objectifs.....	72
6.2	Professionnels impliqués .....	72
6.3	Rythme et contenu du suivi.....	73
6.3.1	Traitement d'induction .....	73
6.3.2	Traitement d'entretien et suivi au long cours .....	74
6.3.3	Dépistage des effets indésirables tardifs des traitements .....	76
6.3.4	Aspect socio-professionnel, scolaire et renouvellement d'ALD .....	77
ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FA <sup>2</sup> R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES .....		78
ANNEXE 2 – MEDICAMENTS POUVANT ETRE ASSOCIES A LA SURVENUE DE VASCULARITES .....		86
ANNEXE 3 – SCORE D'ACTIVITE DES VASCULARITES – BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE VERSION 2003.....		87
ANNEXE 4 – SCORE DE SEQUELLES – VASCULITIS DAMAGE INDEX.....		88
ANNEXE 5 – LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS NÉCESSAIRES AU SUIVI ET AU TRAITEMENT DE L'ALD 21 VASCULARITES NECROSANTES SYSTEMIQUES .....		89
	Actes médicaux et paramédicaux .....	90
	Information et éducation thérapeutique des patients .....	91
	Biologie .....	92
	Actes techniques.....	93
	Traitements .....	94
	Autres traitements (non pharmacologiques) .....	96
BIBLIOGRAPHIE .....		97

**Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour les vascularites nécrosantes systémiques a été élaboré dans sa première version par les centres de référence labellisés avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008. Cette nouvelle version est placée sous la seule responsabilité rédactionnelle du Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV).**

## Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT	Alanine Amino-Transférase
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARA2	Antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2
ASAT	Aspartate Amino-Transférase
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
BVAS-WG	Birmingham Vasculitis Activity Score – Wegener's granulomatosis
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPK	Créatine Phospho-Kinase
CRP	C Reactive Protein (protéine C-réactive)
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
ECBU	Examen cytbactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Électroencéphalogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMG	Électromyogramme
EPP	Électrophorèse des protéines plasmatiques
EUVAS	European vasculitis study group
FFS	Five factor score
GB	Globules blancs
GEPA	Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite
GFEV	Groupe Français d'Etude des Vascularites
GGT ( $\gamma$ GT)	Gamma Glutamyl-Transférase
GR	Globules rouges
GPA	Granulomatose avec PolyAngéite (anciennement granulomatose de Wegener)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF	Immunofluorescence
IgIV	Immunglobulines polyvalentes intraveineuses
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux(se)
LAP	Liste des actes et prestations

LBA	Lavage bronchiolo-alvéolaire
LDH	Lactate Désydrégénase
PAM	Polyangéite Microscopique
MPO	Myéloperoxydase
ORL	Oto-rhino-laryngologiste ou oto-rhino-laryngologique
PAN	Périartérite Nœueuse
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PR3	Protéinase 3
PTT	Protocoles thérapeutiques temporaires
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR	Service médical rendu
TCA	Temps de Céphaline Activée
TDM	Tomodensitométrie (scanner)
TEP	Tomographie par émission de positons
TNF	Tumor Necrosis Factor
TP	Temps de Prothrombine
VAA	Vasculaires à ANCA
VCRC	Vasculitis Clinical Research Consortium
VDI	Vasculitis Damage Index
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VNS	Vasculaire(s) nécrosante(s) systémique(s)



## Critères d'éligibilité à l'ALD 21

Il convient d'interpréter le libellé de l'ALD intitulé « **Vasculaires, lupus érythémateux systémique, sclérodermie** ». L'intitulé concernant les vasculaires ne mentionne pas le caractère systémique de la maladie. Il semble toutefois conforme à l'esprit des dispositions du décret de limiter le bénéfice de l'exonération du ticket modérateur aux malades atteints de vasculaire comportant des manifestations ou symptômes extra-cutanés et aux malades atteints de vasculaire cutanée dont l'évolution est marquée par des rechutes multiples et des lésions tissulaires importantes justifiant des traitements locaux répétés et importants.

Ces dispositions doivent concerner les différentes vasculaires quelle que soit leur étiologie, virale (virus de l'hépatite B ou C en particulier) ou non.

En raison des difficultés diagnostiques de ces affections, la preuve histologique ne doit pas être exigée, certains malades étant traités sur un faisceau convergent d'arguments cliniques (dont les principaux, diversement associés, sont fièvre, altération de l'état général, amaigrissement, myalgies, arthralgies, arthrites, purpura infiltré, douleurs abdominales, neuropathie périphérique, HTA sévère...), biologiques (syndrome inflammatoire, insuffisance rénale, présence dans le sérum d'auto-anticorps, en particulier ANCA...) et/ou radiologiques (microanévrismes artériels, infarctus d'organe...). Toutefois, plusieurs de ces éléments peuvent manquer.

Toutes les vasculaires systémiques doivent être concernées par l'éligibilité à l'ALD 21, en raison de leur grande rareté et de certains points communs, notamment cliniques et histologiques :

- Vasculaires des vaisseaux de gros calibre : artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton), artérite de Takayasu
- Vasculaires des vaisseaux de moyen calibre : périartérite noueuse, maladie de Kawasaki
- Vasculaires des vaisseaux de petit calibre :
  - o Vasculaires associées aux ANCA : granulomatoses avec polyangéite (GPA) (anciennement appelée granulomatoses de Wegener), granulomatoses éosinophiles avec polyangéite (GPEA) (anciennement appelée syndrome de Churg et Strauss), polyangéite microscopique (PAM)
  - o Vasculaires cryoglobulinémiques
  - o Vasculaire à IgA (anciennement purpura rhumatoïde)
  - o Vasculaire à anticorps anti-C1q (anciennement vasculaire urticarienne hypocomplémentémique ou syndrome de MacDuffie)
  - o Vasculaires à anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anciennement syndrome de Goodpasture)
- Vasculaires systémiques compliquant les maladies auto-immunes
- Vasculaires associées aux cancers et aux hémopathies

Une liste plus complète des vasculaires systémiques est mentionnée dans la version révisée de 2012 de la nomenclature de Chapel Hill.

Cependant, ce PNDS ne concerne que les vasculaires nécrosantes systémiques, à savoir la périartérite noueuse et les vasculaires associées aux ANCA.

## Synthèse du PNDS « Vasculaires nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vasculaires associées aux ANCA) »

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – vasculaires nécrosantes systémiques disponible sur le site [www.vasculaires.org](http://www.vasculaires.org).

Les vasculaires nécrosantes systémiques (VNS) sont un groupe hétérogène de maladies qui sont toutes caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels et/ou capillaires et/ou veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble. La sténose ou l'occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose ou une prolifération intimale est la résultante de l'atteinte endothéliale, à l'origine des manifestations cliniques.

Les maladies concernées par ce PNDS sont les vasculaires nécrosantes systémiques, à savoir :

- La périartérite noueuse (PAN),
- Les vasculaires associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : granulomatose avec polyangéite (GPA) (granulomatose de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA) (syndrome de Churg-Strauss), polyangéite microscopique (PAM).

Les autres vasculaires font soit l'objet d'un PNDS spécifique, soit n'ont pas de PNDS établi à l'heure actuelle.

### Évaluation initiale

Les VNS sont des maladies hétérogènes dont la prise en charge nécessite une évaluation multidisciplinaire adaptée à chaque patient et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- Les centres de référence et/ou les centres de compétence labellisés « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » (**Annexe 1**) ;
- Les spécialistes impliqués selon les localisations cliniques ;
- Le médecin généraliste.

Les objectifs du bilan d'évaluation initiale sont de :

- Identifier les signes cliniques initiaux devant faire évoquer le diagnostic de VNS ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Éliminer les diagnostics différentiels ;
- Préciser la gravité de la maladie ;
- Fournir les informations nécessaires au choix des traitements à prescrire.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de plusieurs signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques, certains non spécifiques (arthralgies ou arthrites, myalgies, fièvre...), d'autres plus évocateurs (mononeuropathie multiple, purpura nécrotique, insuffisance rénale avec hématurie microscopique, rhinite croûteuse, nodules pulmonaires, asthme rebelle...), ainsi que d'arguments biologiques (syndrome inflammatoire, hyperéosinophilie, présence d'ANCA...).

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de lésions histologiques de vascularite nécrosante sur la biopsie d'un tissu atteint. Dans certains cas, lorsque aucune biopsie n'est raisonnablement et/ou facilement réalisable, ou lorsque les biopsies effectuées sont normales et/ou non contributives, le diagnostic peut être retenu sur la combinaison des signes cliniques et d'arguments biologiques et immunologiques, comme la détection d'ANCA avec spécificité anti-PR3 ou anti-MPO, et/ou d'anomalies radiologiques telles que la mise en évidence de microanévrismes artériels à l'angiographie.

Le diagnostic de certitude est posé en coopération avec un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou un centre de compétence (liste des centres disponible sur le site de la DGOS - <http://www.sante.gouv.fr> - ou FAI<sup>2</sup>R - <http://www.fai2r.org/les-centres-fai2r>).

## Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un patient atteint de VNS doit être multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou un centre de compétence et ses correspondants de différentes spécialités, avec l'aide de différentes professions paramédicales.

Les objectifs sont :

- D'obtenir la rémission et, à plus long terme, la guérison,
- De diminuer le risque de rechutes,
- De limiter et réduire les séquelles liées à la maladie,
- De limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements,
- D'améliorer ou au moins de maintenir une qualité de vie la meilleure possible,
- De maintenir l'insertion socio-professionnelle et/ou de permettre le retour rapide à une activité sociale, scolaire et/ou professionnelle.

L'information et l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage font partie intégrante de la prise en charge.

Tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients.

### ► Traitement des vascularites nécrosantes systémiques

On distingue :

- Le traitement de la PAN, liée ou non à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), l'association au VHB étant devenue exceptionnelle ;
- Le traitement des vascularites associées aux ANCA (GPA, GEPA, PAM).

Le traitement de ces vascularites repose sur des combinaisons variables de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, choisis et adaptés en fonction :

- De la maladie concernée,

- De la sévérité et/ou de l'extension de la maladie,
- Du terrain sous-jacent (âge, fonction rénale...).

On distingue le traitement d'induction durant environ 3 à 6 mois et visant à mettre la maladie en rémission (contrôle de la maladie), puis le traitement d'entretien, durant de 12 à 36 mois, voire plus, et qui permet de consolider la rémission et de prévenir le risque de rechute. Les rechutes pouvant survenir plusieurs années après la rémission et l'arrêt des traitements, une surveillance prolongée des patients est nécessaire.

D'autres traitements sont associés en fonction des atteintes observées et de l'évolution. Il peut s'agir :

- Des traitements préventifs de certaines complications liées aux traitements (notamment l'ostéoporose cortico-induite, les infections, des maladies cardio-vasculaires) ;
- D'échanges plasmatiques en cas de glomérulonéphrite extra-capillaire rapidement progressive ou d'hémorragie intra-alvéolaire sévère, bien que leur place exacte reste à préciser suite aux résultats négatifs de l'étude PEXIVAS (étude internationale prospective évaluant la place des échanges plasmatiques dans les VAA) ;
- De séances d'épuration extra-rénale ;
- D'interventions chirurgicales (en cas de perforations digestives par exemple).

#### ► Grossesse

La prise en charge d'une grossesse chez les femmes ayant une VNS doit être faite au sein d'un service de Gynécologie-Obstétrique spécialisé dans le suivi des grossesses « à risque » et effectuée en collaboration avec un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou un centre de compétence.

#### ► Enfants

La prise en charge des enfants atteints de VNS doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou d'un centre de compétence à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte.

## Suivi

Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement afin de :

- Préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression) ;
- Dépister et prendre en charge précocement les échecs du traitement et les éventuelles rechutes ;
- Limiter et prendre en charge précocement les séquelles et les complications (précoces puis tardives) liées à la maladie ou aux traitements ;
- Limiter les conséquences psychologiques négatives de la maladie et ses répercussions familiales, scolaires et/ou socioprofessionnelles.

Ce suivi est multidisciplinaire et coordonné par un médecin hospitalier, en lien avec le médecin généraliste, un centre de référence et/ou de compétence, les correspondants hospitaliers de différentes spécialités et avec l'aide de différentes professions paramédicales et médico-sociales.

Dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste occupe une place importante pour le traitement des pathologies intercurrentes en relation avec les VNS et leurs traitements, en collaboration étroite avec le médecin du centre de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » ou du centre de compétence.

La possibilité d'une rechute doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques présentes lors du diagnostic ou de l'apparition d'autres signes pouvant témoigner d'une nouvelle atteinte. Au cours des vascularites associées aux ANCA, l'augmentation du titre et/ou la réapparition d'ANCA n'est (ne sont) pas un élément suffisant pour diagnostiquer une rechute, mais elle impose une surveillance plus rapprochée en raison du risque accru de rechute, en particulier chez les patients avec atteinte rénale. Le rôle de l'augmentation ou de la repositivité des ANCA comme facteur prédictif de rechute, longtemps controversé, semble désormais être plus consensuel : les ANCA anti-MPO sont moins souvent associés aux rechutes de vascularites que les ANCA anti-PR3 ; la persistance des ANCA lors de la mise sous traitement d'entretien ou à 12 mois du début du traitement d'entretien selon les études est associée à une augmentation du taux de rechute.

# 1. Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'informer les professionnels de santé de la prise en charge optimale et du parcours de soins d'un patient chez qui un diagnostic de vascularite nécrosante systémique a été posé, à savoir :

- La périartérite noueuse (PAN),
- Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : granulomatose avec polyangéite (GPA) (granulomatose de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (syndrome de Churg-Strauss), polyangéite microscopique (PAM).

Les autres vascularites primitives font ou feront l'objet d'un ou plusieurs autres PNDS (artérite à cellules géantes, artérite de Takayasu, maladie de Behçet), de même que les vascularites secondaires qui peuvent compliquer la polyarthrite rhumatoïde (ALD 22), le syndrome de Sjögren (ALD 31) ou d'autres maladies systémiques (ALD 21 ou 31 par exemple) ou hématologiques (ALD 30, leucémie myélomonocytaire chronique par exemple).

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de ces maladies, notamment au moment d'établir le protocole de soins, conjointement avec le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie, et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques ou protocoles de soins hospitaliers... Il établit en revanche les modalités essentielles de la prise en charge d'un patient atteint de vascularite nécrosante systémique.

## 2. Les vascularites nécrosantes systémiques

### 2.1 Définition et classifications

Les (VNS) sont un groupe hétérogène de maladies qui sont toutes caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels et/ou capillaires et/ou veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble, endothélium, média et adventice, avec nécrose fibrinoïde. La sténose ou l'occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose ou une prolifération intinale est la résultante de l'atteinte endothéliale, à l'origine des manifestations cliniques.

La plupart des classifications sont fondées sur des critères cliniques et histologiques. En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi des critères de classification des principales vascularites systémiques fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques, utiles pour une homogénéisation des patients lors d'études cliniques, mais ils ne doivent toutefois pas être utilisés comme des critères diagnostiques.

En 1994, la Nomenclature de Chapel Hill a proposé une définition des vascularites mettant en perspective les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques en tenant notamment compte du type et du calibre des vaisseaux atteints et des caractéristiques histologiques de

l'atteinte vasculaire. Cette nomenclature a été révisée en 2012 et a donné lieu à un nouveau texte permettant d'ajouter de nouvelles vascularites dans la classification et de mieux préciser les définitions respectives de chacune des vascularites.

On distingue ainsi selon la prédominance de l'atteinte :

- Les vascularites des vaisseaux de gros calibre (aorte et ses branches de division), incluant l'artérite de Takayasu et l'artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton) ;
- Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre (principales artères viscérales et leurs branches de division), incluant la PAN et la maladie de Kawasaki ;
- Les vascularites des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules), comportant les vascularites associées aux ANCA, la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anciennement syndrome de Goodpasture), et les vascularites par dépôts de complexes immuns. Ces dernières regroupent les vascularites cryoglobulinémiques, les vascularites à IgA (anciennement purpura rhumatoïde), la vascularite avec anticorps anti-C1q (anciennement vascularite urticarienne hypocomplémentémique ou syndrome de MacDuffie).

## 2.2 Epidémiologie

Les VNS sont des maladies rares. Les taux d'incidence annuelle varient entre 1 et 65 cas/an/million d'habitants selon la vascularite : incidence et prévalence de la PAN de 7-63 cas/an/million et 31 cas/million d'habitants, respectivement ; de la GPA de 2-12 cas/an/million d'habitants et 24-218 cas/million d'habitants, respectivement ; de la GEPA de 0,9-4 cas/an/million d'habitants et 7,3-18 cas/million d'habitants, respectivement ; et de la PAM de 16 cas/an/million d'habitants et 25-184 cas/million d'habitants, respectivement.

Elles peuvent toucher des sujets de tous les âges, avec une prédominance entre 40 et 60 ans, sans prédominance sexuelle. Cependant, les patients atteints de PAM ont en moyenne 10 ans de plus que les patients atteints de GPA au moment du diagnostic.

## 2.3 Facteurs étiologiques

### 2.3.1 Prédisposition génétique

Une étude d'association génomique a montré une composante génétique dans la pathogénie des vascularites associées aux ANCA. Des associations avec des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité et codant certaines protéines ont été mises en évidence. De façon notable, ces associations étaient plus liées aux antigènes cibles des ANCA qu'au phénotype clinique (GPA ou PAM). Ainsi les patients avec des ANCA ciblant la protéinase 3 (PR3) étaient liés au sous-type HLA-DP et aux gènes codant l' $\alpha$ 1-antitrypsine (SERPINA1) et la PR3 (PRTN3), alors que la présence d'ANCA anti-MPO était associée au sous-type HLA-DQ. Cette étude ne concernait que les patients avec GPA et PAM et n'avait pas inclus de patients avec GEPA.

Au cours de la GEPA, des associations avec les gènes du HLA ont également été rapportées. Ainsi, une association positive a été trouvée pour les HLA DRB1\*04 et HLA-DRB1\*07, tandis qu'un effet protecteur a été signalé pour les HLA-DRB3 et HLA-DRB1\*13. D'autre part, une étude a relié des haplotypes de l'interleukine-10 (IL-10) avec la GEPA sans ANCA. Les résultats d'une étude d'association pangénomique réalisée au niveau européen au cours de la GEPA ont

montré la présence de 11 variants associés avec la GEPA, deux étant spécifiquement associés aux formes ANCA-négatives et une (*HLA-DQ*) aux formes avec ANCA anti-MPO. Enfin, des mutations du gène *ADA2* (ou *CECR1*) codant pour l'adénosine déaminase 2 ont été mises en évidence chez des enfants ayant une maladie proche de la PAN, avec cependant une fréquence accrue d'accidents vasculaires cérébraux.

### 2.3.2 Facteurs favorisants

Au cours de la PAN, l'association entre l'infection par le VHB et la survenue de la vascularite a été largement étayée à partir des années 1970. La meilleure prévention de l'infection par le VHB grâce à la généralisation de la vaccination explique en partie pourquoi la PAN liée au VHB est aujourd'hui devenue exceptionnelle et le plus souvent non liée au VHB. D'authentiques cas de PAN ont été associés à d'autres infections virales chroniques, comme le virus de l'hépatite C ou le VIH, ainsi qu'au cours de maladies hématologiques, en particulier les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myéomonocytaire chronique.

Dans le cas des vascularites associées aux ANCA, des facteurs favorisants comme l'exposition à la silice ou aux poussières ont été discutés. Par ailleurs le portage nasal chronique du staphylocoque doré a été démontré, dans une étude prospective randomisée, comme étant un facteur favorisant les rechutes, expliquant la prescription du cotrimoxazole en prévention des rechutes.

Au cours de la GEPA, le ou les agents étiologiques spécifiques restent inconnus. Quelques facteurs environnementaux ayant précédé des manifestations cliniques ont cependant été rapportés : agents infectieux, médicaments, désensibilisations allergiques. L'imputabilité de médicaments anti-asthmatiques a été également longtemps controversée, en particulier les antagonistes des récepteurs des leucotriènes tels que le montélukast ou le zafirlukast, et plus récemment l'anticorps monoclonal anti-IgE, l'omalizumab. Ces médicaments permettant une diminution du recours aux glucocorticoïdes, il est possible (mais non démontré) que leur utilisation ait pu révéler une GEPA latente en permettant la baisse des glucocorticoïdes plutôt que de la causer directement.

### 2.3.3 Physiopathologie

#### ► Physiopathologie de la PAN

Les mécanismes immunopathogéniques conduisant aux lésions vasculaires observées dans la PAN sont probablement hétérogènes. Le mécanisme le plus largement impliqué, sur la base de modèles animaux, est le développement de lésions induites par des complexes immuns. Dans de nombreux cas, la PAN est la conséquence d'une infection par le VHB, et il existe des éléments suggérant qu'il s'agit d'une maladie à dépôts de complexes immuns ayant pour facteur déclenchant l'antigène de surface HBs dans le cas de l'infection par le VHB. Selon cette hypothèse, les complexes immuns activeraient la cascade du complément, dont les produits activés attireraient et activeraient à leur tour les polynucléaires neutrophiles. Ces modèles ne



fournissent en revanche pas d'explication claire aux formes primitives, non liées au virus de l'hépatite B.

### ► Physiopathologie des vascularites associées aux ANCA

Les vascularites associées aux ANCA mettent en jeu les lymphocytes B et T ainsi que les cellules de l'immunité innée, en particulier les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages au cours de la GPA et PAM, et les polynucléaires éosinophiles au cours de la GEPA, sur un terrain génétique prédisposé détaillé plus haut.

### Mécanismes à l'origine des ANCA

Des hypothèses ont été avancées pour appréhender l'origine des ANCA, en particulier l'existence d'un facteur déclenchant environnemental ou infectieux en raison de l'atteinte précoce des voies aériennes supérieures, notamment au cours de la GPA. L'hypothèse actuelle est que des ANCA naturels préexisteraient chez les patients et deviendraient pathogènes suite à différents événements : exposition à des antigènes exogènes, expression ectopique ou anormale des auto-antigènes cibles des ANCA dans un contexte favorisant leur immunogénicité (par expression d'antigènes modifiés ou par des corps apoptotiques au sein de Neutrophil Extracellular Traps), dysfonctionnement des cellules régulatrices contrôlant la tolérance vis-à-vis des antigènes des ANCA.

### Rôle pathogène des ANCA

Le rôle pathogène des ANCA a été établi par les résultats convergents d'études cliniques et expérimentales, les données étant toutefois solides uniquement pour les ANCA anti-MPO. *In vitro*, les polynucléaires neutrophiles activés exprimant à la surface la PR3 ou la MPO peuvent être activés par les ANCA. *In vivo*, le rôle pathogène des ANCA anti-MPO a été démontré par le transfert passif d'ANCA ou de splénocytes anti-MPO chez des souris wild-type dans le premier cas ou mutées pour le gène *RAG2* dans le second cas. Ce transfert adoptif était associé à la survenue d'une glomérulonéphrite extra-capillaire quelques jours plus tard. De plus, un cas de transmission materno-fœtale d'ANCA anti-MPO avec développement d'une vascularite chez un nouveau-né a été décrit.

Le rôle pathogène des ANCA anti-PR3 est en revanche moins clair. Il a été suggéré dans un modèle murin de souris humanisée, avec la survenue dans près d'un tiers des cas d'une glomérulonéphrite et/ou d'une capillarite pulmonaire après transfert adoptif d'ANCA anti-PR3 provenant de malades.

### Rôle des granulomes au cours de la granulomatose avec polyangéite

Les granulomes impliquent des cellules présentatrices d'antigènes, des lymphocytes T et également des lymphocytes B. La séquence physiopathologique aboutissant à la survenue de la maladie au cours de la GPA pourrait se dérouler selon le scénario suivant :

- Expression de PR3 au niveau des voies aériennes supérieures, en réaction à un stimulus extérieur, avec activation des cellules dendritiques,

- Migration des cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T qui se différencient en lymphocytes Th1 sous l'effet de l'IL-12 produite par les cellules dendritiques activées,
- Migration des lymphocytes Th1 dans les poumons, où ils sécrètent du TNF- $\alpha$  et de l'IFN- $\gamma$  contrôlant la migration et la maturation des macrophages, la formation des granulomes et la destruction tissulaire,
- Activation par les lymphocytes T stimulés des lymphocytes B auto-réactifs produisant des ANCA anti-PR3.

### Rôle de la protéinase 3 au cours de la granulomatose avec polyangéite

La PR3 exprimée à la surface des polynucléaires neutrophiles, et dont la quantité et/ou la fonction peuvent être modifiées en fonction de polymorphismes génétiques, peut perturber la résolution d'une réponse inflammatoire après que les macrophages ont effectué leur fonction phagocytaire. En effet, l'expression de PR3 à la surface de cellules apoptotiques est à l'origine d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. De plus, le microenvironnement créé par l'expression membranaire de PR3 est à l'origine d'une polarisation Th2 et Th9 de la réponse immunitaire adaptative. L'ajout d'ANCA anti-PR3 oriente également la réponse immune vers une polarisation de type Th17, avec une production accrue d'IL-17. Ces données récentes ont montré que la PR3 joue un rôle dans la pérennisation de la réponse inflammatoire au cours de la GPA, en empêchant le retour à l'homéostasie.

### Cas particulier de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Les polynucléaires éosinophiles jouent probablement un rôle déterminant dans la physiopathologie de la maladie. Ils sont plus nombreux et activés lors des phases d'activité de la maladie, en partie en raison d'une production accrue de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13 et IL-5) par les lymphocytes T stimulés. De plus, il existe une relation étroite entre le taux sérique d'IL-5 et l'activité de la maladie. Cette production de cytokines de type Th2 serait également à l'origine d'une activation des lymphocytes B, ce qui pourrait aboutir dans certains cas à l'apparition d'ANCA pathogènes, le plus souvent de spécificité anti-MPO. Ce rôle central de l'IL-5 est à l'origine du développement de thérapies ciblées.

## 2.4 Evolution et pronostic

### 2.4.1 Périartérite noueuse

Dans sa forme systémique, la PAN est une maladie aiguë qui peut être grave et engager le pronostic vital si elle n'est pas traitée de manière adéquate.

L'étude conduite par le GFEV sur 348 patients ayant une PAN a montré qu'après un suivi moyen de 68,3 mois :

- 21,8 % des patients rechutaient (28 % de ceux avec PAN non liée au VHB versus 10,6 % de ceux avec PAN liée au VHB),
- 24,7 % des patients décédaient (19,6 % de ceux ayant PAN non liée au VHB versus 34,1 % de ceux avec PAN liée au VHB) ;

- la survie sans rechute à 5 ans était de 59,4 % (IC à 95 % : 52,6-67,0) versus 67,0 % (IC à 95 % : 58,5-76,8) chez ceux avec PAN non liées au VHB versus celles liées au VHB, respectivement.

Bien que le traitement soit maintenant en mesure d'obtenir des résultats favorables chez la majorité des patients, certains rechutent ou meurent de complications liées à la maladie ou aux traitements.

Les facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic initial sont regroupés dans le *Five Factor Score*, établi en 1996 et révisé en 2009 (**Encadré 1**).

#### Encadré 1 – Score pronostique Five Factor Score (FFS)

Le score pronostique FFS dans sa version de 1996 a étudié les facteurs impactant la survie globale au cours de la PAN et la GEPA, et pas des autres vascularites nécrosantes. Cependant, la distinction entre la PAN et la PAM n'était pas simple à cette époque et les deux maladies étaient parfois confondues.

Les items retrouvés comme ayant un impact négatif sur la survie sont : protéinurie >1 gramme/24 heures, créatininémie >140 µmol/L, cardiomyopathie spécifique, atteinte digestive grave, et atteinte du système nerveux central. Le score est nul lorsque tous ces facteurs sont absents. Le FFS est de 1 lorsqu'un seul des critères pronostiques est présent ; le FFS est de 2 lorsque 2 critères sont présents...

Le score pronostique FFS a été révisé en 2009 afin d'y intégrer les autres VNS, à savoir la GPA et la PAM. Les items ayant un impact négatif sur la survie sont : âge >65 ans, créatininémie >150 µmol/L, cardiomyopathie spécifique, atteinte digestive grave, et l'absence d'atteinte ORL (uniquement pour la GPA et la GEPA).

#### Définitions

**Atteinte digestive grave** : atteintes gastro-intestinales sévères, c'est-à-dire perforation intestinale, hémorragie et pancréatite. L'appendicite ou la cholécystite ne sont pas intégrées dans le score quand elles représentent la seule manifestation de vascularite ou sont retrouvées fortuitement dans un échantillon histologique.

**Cardiomyopathie spécifique** : présence de symptômes cliniques (par exemple, œdème pulmonaire), excluant les paramètres biologiques, comme le BNP, non déterminées pour la majorité des patients, en l'absence de symptômes cliniques. L'échocardiographie ou d'autres examens complémentaires n'ont pas été pris en compte pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque.

**Atteinte neurologique centrale spécifique** : atteinte de l'ensemble du système nerveux central (accident vasculaire, pachyméningite, atteinte pituitaire...) et les atteintes des paires crâniennes, mais n'inclut pas, par définition, les neuropathies périphériques. Les troubles psychiatriques ou la confusion mentale en rapport avec une atteinte organique prouvée (méningite, anomalies à l'imagerie cérébrale...) sont inclus également.

**Atteinte ORL** : présence de symptômes cliniques confirmés par un examen ORL et par tomodensitométrie. Lorsque les symptômes ORL n'étaient pas présents, les investigations spécialisées n'étaient pas systématiquement effectuées.

Les symptômes cliniques inclus dans le score sont directement ceux attribuables à la vascularite active. Par exemple, lorsque l'insuffisance cardiaque est associée à une hypertension artérielle

préexistante ou lorsque l'hémorragie gastro-intestinale est induite par un médicament, les symptômes ne sont pas pris en compte pour établir le score.

Outre les informations fournies par le FFS concernant la survie globale jusqu'à 5 ans, son intérêt réside également et surtout dans l'adaptation des traitements administrés en fonction de la sévérité de la maladie.

Le groupe de rédaction et de relecture s'est positionné pour l'utilisation du FFS 1996 au cours de la PAN et de la GEPA.

Au cours de la GPA et la PAM, dans un souhait d'harmonisation de la prise en charge avec les pratiques internationales, l'utilisation de la notion de « maladie sévère » et de « maladie non sévère » a été préférée au FFS pour adapter la stratégie thérapeutique. En effet, le FFS définit les paramètres impactant la survie globale et non pas le pronostic fonctionnel de certaines atteintes, et ces dernières peuvent parfois justifier la prescription d'un traitement immunosuppresseur.

Ainsi, les manifestations « sévères » regroupent (liste non restrictive à ces seules manifestations et à adapter à l'avis du clinicien) : cardiomyopathie spécifique, ischémie mésentérique, hémorragie intra-alvéolaire sévère avec détresse respiratoire, insuffisance rénale rapidement progressive, accident vasculaire cérébral spécifique, atteinte de(s) paire(s) crânienne(s), mononeuropathie multiple avec atteinte motrice sévère...

## 2.4.2 Granulomatose avec polyangéite

La GPA est une vascularite grave dont l'évolution sans traitement conduit constamment au décès. Le pronostic vital s'est considérablement amélioré, avec une survie à 10 ans de 75 % dans les dernières études disponibles. L'évolution de la GPA est marquée par des rechutes très fréquentes, la moitié des malades rechutant dans les 5 ans suivant la première poussée de la maladie. La fréquence de ces rechutes justifie un traitement lourd et prolongé qui explique l'importance des complications iatrogènes dans le pronostic de la maladie. Les infections et les poussées sévères de la maladie sont les principales causes de décès dans la première année de traitement, tandis que les complications cardiovasculaires sont la cause principale de décès à long terme. Les facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic initial, corrélés à une surmortalité de la GPA, ont été intégrés dans la version du Five Factor Score révisée en 2009 (**Encadré 1**).

Les séquelles sont définies comme des lésions irréversibles qui ne sont pas dues à l'activité de la vascularite ni à une activité persistante à minima.

Les malades ont fréquemment des séquelles ORL avec la persistance de croûtes nasales et d'épistaxis alors que la vascularite est contrôlée par ailleurs. La surdité est une séquelle invalidante de la maladie. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est la complication redoutée des atteintes rénales sévères ou répétées.

Enfin, on parle d'activité persistante à minima (*grumbling disease*) lorsqu'un patient, par ailleurs avec une vascularite parfaitement contrôlée, présente des symptômes mineurs persistants, tels que des arthralgies, une fatigue ou une rhinite croûteuse à minima. Il est souvent difficile de faire la différence avec des séquelles. En pratique, ce faible niveau d'activité ne nécessite habituellement pas de surenchère thérapeutique en dehors d'une éventuelle augmentation modeste de l'immunosuppression ou de la corticothérapie.

### 2.4.3 Polyangéite microscopique

L'évolution de la PAM peut être émaillée de rechutes, avec environ un tiers des patients rechutant dans les 5 ans suivant l'obtention d'une rémission complète. Il n'est cependant pas encore possible d'identifier clairement le sous-groupe de patients à risque de rechute, mais plusieurs études ont montré le rôle protecteur de l'atteinte rénale avec une créatininémie >200 µmol/L. La mortalité globale des patients atteints de PAM était de l'ordre de 30 % à 5 ans. Cette mortalité plus importante comparée à la GPA est en partie expliquée par l'âge en moyenne plus élevé de 10 ans au diagnostic de la PAM. La plupart des décès surviennent chez les patients atteints des formes les plus sévères, ayant un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic selon le Five Factor Score 1996 ou dans sa version révisée en 2009 (Encadré 1). La survie à 10 ans atteint 85 % dans les études les plus récentes ayant inclus des patients avec critères de sévérité et traités par cyclophosphamide en induction.

### 2.4.4 Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

L'évolution et le pronostic de la GEPA sont avant tout liés au poids des traitements, notamment de la corticothérapie, et de l'atteinte cardiaque lorsqu'elle est présente.

Une rémission clinique est obtenue dans environ 90 % des cas, mais des rechutes surviennent dans 60 % des cas lors de la décroissance de la corticothérapie.

Il faut distinguer d'une part les exacerbations de l'asthme et/ou de l'atteinte ORL, qui sont les plus fréquentes et surviennent tout au long de l'évolution de la vascularite même après sa rémission prolongée, et d'autre part les rechutes liées à une authentique poussée de la vascularite, qui surviennent le plus souvent dans les premières années d'évolution.

Ces exacerbations de l'asthme et/ou de l'atteinte ORL et les rechutes de vascularite sont le plus souvent mineures, survenant lors de la décroissance de la corticothérapie à des doses inférieures à 10 mg/j, justifiant le maintien des corticoïdes au long cours ou l'introduction de traitements immunosuppresseurs. La survie globale à 10 ans est de l'ordre de 85 %, avec des décès liés avant tout à l'atteinte cardiaque ou aux complications des traitements. En effet, environ 80 % des patients sont traités par des corticoïdes à faible dose au long cours.

Comme pour les autres VNS, les facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic initial ont été analysés dans la version initiale du Five Factor Score en 1996 et dans celle révisée en 2009 (Encadré 1).

## 2.5 Traitements

L'adaptation des traitements spécifiques est fonction du type et de la sévérité de la maladie, du risque de rechutes, de la tolérance des traitements antérieurs ainsi que du terrain (âge, fonction rénale...).

L'utilisation combinée de corticoïdes et des immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs (initialement le cyclophosphamide et plus récemment le rituximab) a radicalement transformé

le pronostic de ces maladies, dont la mortalité sans traitement dans les années 1960-1970 avoisinait 100 % à 2 ans.

### 3. Méthode

La première version de ce PNDS a été élaborée selon le cahier des charges rédigé par la Haute Autorité de Santé (HAS) ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Après une analyse critique de la littérature internationale, le PNDS avait été discuté par un groupe multidisciplinaire d'experts. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui a coté chacune des propositions énoncées. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe multidisciplinaire d'experts. Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Cette nouvelle version se limite à l'actualisation du PNDS précédent suite aux nombreuses études publiées depuis, et est placée sous la seule responsabilité des signataires et relecteurs de ce document. Une fois qu'elle sera finalisée, la HAS l'enregistrera sur son site sans endosser son contenu qui est placé sous l'autorité des ses auteurs et du Groupe Français d'Étude des Vasculaires (GFEV).

## 4. Evaluation initiale

### 4.1 Objectifs

Les objectifs initiaux lors de la prise en charge d'une VNS sont de :

- Savoir identifier les premiers signes de vascularite nécrosante systémique ;
- Confirmer le diagnostic de la vascularite nécrosante systémique ;
- Ecarter les diagnostics différentiels ;
- Préciser la gravité de la maladie : type d'organes atteints et degrés d'atteinte respectifs ;
- Fournir des indications permettant de guider le choix des traitements (évaluation des comorbidités susceptibles d'influencer le pronostic ou la tolérance des traitements...).

L'ensemble de ces éléments est en effet indispensable pour apporter aux patients concernés les informations nécessaires à leur prise en charge.

### 4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant une VNS est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par le réseau et les correspondants identifiés des centres de référence « maladies auto-immunes et maladies systémiques rares » et des centres de compétence :

- Les médecins de diverses spécialités peuvent être impliqués, en particulier les internistes, immunologistes cliniciens, rhumatologues, néphrologues, pneumologues, les néphro- ou rhumato-pédiatres mais aussi, en fonction du tableau clinique, les,

neurologues, hématologistes, gastro-entérologues, ophtalmologistes, ORL, dermatologues, cardiologues, gériatres, radiologues... ;

- Le médecin généraliste ;
- Les professions médicales et paramédicales intervenant dans la réalisation du bilan initial (biologistes, anatomopathologistes, radiologues ; infirmiers (-ères), kinésithérapeutes, diététiciennes, cellule anti-douleur ;
- Les réanimateurs et les urgentistes.

## 4.3 Démarche diagnostique et évaluation de la gravité

### 4.3.1 Examens cliniques et paracliniques

Par l'examen physique et les examens paracliniques, le médecin recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic.

#### ► Examens à visée diagnostique

- Le diagnostic est suspecté cliniquement.
- Dans l'idéal, il est confirmé par les résultats d'une biopsie d'un organe atteint.
- La recherche d'ANCA est indispensable, car sa spécificité dans un contexte de vascularite avoisine les 100% (**Encadré 2**).
- En cas de suspicion de PAN, une sérologie du VHB éventuellement complétée par une recherche de l'ADN du virus (et également du VHC et du VIH) est nécessaire pour identifier une forme liée à cette infection, sachant que la réalisation de ces sérologies est indispensable dans le bilan pré-thérapeutique. Une artériographie digestive et rénale est souhaitable en cas de douleurs abdominales et/ou avant réalisation éventuelle d'une ponction-biopsie rénale (**Encadré 3**).

## Encadré 2 – Dépistage des ANCA

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) forment une famille d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes contenus dans les granules primaires (ou azurophiles) du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (mais aussi des monocytes), avant tout la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3). Les autres cibles des ANCA (BPI, élastase, cathepsine G, lactoferrine) n'ont pas de pertinence clinique et ne doivent donc pas être recherchées.

La recherche d'ANCA reposait sur la combinaison des 2 techniques : l'immunofluorescence indirecte (IFI) d'une part, et une technique étudiant la spécificité des ANCA contre la MPO et la PR3 d'autre part. Les tests spécifiques pour la détection des anti-MPO et PR3 sont variables selon les centres mais reposent avant tout sur l'ELISA, la fluorimétrie en flux (automate Luminex®) ou le *dot blot*. Un consensus international a proposé en 2017 que les tests ciblés sur l'antigène, à la fois plus sensibles et spécifiques que l'IFI, soient utilisés comme méthode de dépistage **en première intention** pour les patients suspects de vascularites associées aux ANCA, c'est-à-dire **sans passer par un dépistage préalable en IFI**.

Les immuno-essais spécifiques peuvent cependant être pris en défaut, avec de faux négatifs, et peuvent être complétés par l'IFI ou un autre test de validation **en 2<sup>ème</sup> intention** en cas de forte suspicion clinique.

Dans les formes sévères, la technique rapide de détection en dot blot permet d'obtenir un résultat anti-PR3 et anti-MPO en quelques heures.

La détection d'ANCA de spécificité anti-PR3 ou anti-MPO peut, en l'absence de confirmation histologique, être suffisante dans un contexte clinique évocateur pour retenir le diagnostic de vascularite associée aux ANCA et débiter rapidement le traitement.

Enfin, il convient de souligner que certaines maladies infectieuses, notamment les endocardites infectieuses ou la tuberculose, ainsi que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin peuvent être associées à la présence d'ANCA, souvent « atypique » mais parfois avec une spécificité essentiellement dirigée contre la PR3.

Aussi, la consommation de cocaïne coupée avec du lévamisole peut induire des vascularites au lévamisole au cours desquelles la positivité des ANCA est fréquente, en particulier avec une double spécificité anti-PR3 et anti-MPO.



### Encadré 3 – Biopsie rénale au cours des vascularites

Lors du diagnostic d'une vascularite systémique, la ponction-biopsie rénale avec examen en microscopie optique et immunofluorescence est :

- Conseillée s'il existe une protéinurie compatible avec une origine glomérulaire (constituée à >60% d'albumine) et une hématurie microscopique ;
- Conseillée s'il existe une dégradation de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie et/ou diminution du débit de filtration glomérulaire estimé), en l'absence de cause identifiable;
- Discutée en cas d'hématurie isolée, après avoir écarté une pathologie des voies urinaires, ou en cas de protéinurie isolée, en l'absence d'autre cause identifiable.

A l'inverse, elle est contre-indiquée en cas de suspicion de PAN (où l'atteinte est le plus souvent vasculaire et non glomérulaire), en raison d'une HTA souvent sévère et du risque hémorragique en rapport avec l'existence fréquente de micro-anévrysmes rénaux, qui doivent être recherchés par imagerie.

Au décours immédiat d'une vascularite avec atteinte rénale confirmée histologiquement, une biopsie de contrôle peut être proposée en cas d'aggravation de la fonction rénale sous traitement non expliquée par l'histologie initiale (problème d'échantillonnage ou forme réfractaire).

A distance de la poussée initiale, elle sera indiquée en cas de signes rénaux pouvant évoquer une rechute de la vascularite rénale : réapparition d'une hématurie microscopique, dégradation rapide de la fonction rénale (créatininémie, DFG) avec majoration de la protéinurie, en l'absence d'autre cause identifiable et d'autre documentation de la rechute.

En revanche, la simple persistance d'une hématurie microscopique de faible abondance ou d'une protéinurie, au décours d'une poussée de vascularite rénale, ne justifie pas la répétition de la biopsie rénale.

La biopsie rénale confirme le diagnostic de vascularite associée aux ANCA, en montrant une glomérulonéphrite nécrosante sans dépôts d'immunoglobulines ni de complément (dite glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune), et parfois une atteinte des artéριοles intra-rénales, voire rarement des lésions granulomateuses dans la GPA. Elle permet d'écartier les diagnostics différentiels en des cas de glomérulopathie avec présence d'ANCA (endocardite infectieuse, vascularite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire, glomérulonéphrite lupique, glomérulonéphrite associée aux maladies inflammatoires intestinales...) ou de montrer la présence de lésions rénales secondaires à une autre pathologie (diabète, hypertension), sans lien avec la vascularite. Elle est essentielle dans les rares cas de vascularite systémique nécrosante avec bilan immunologique négatif et notamment négativité des ANCA ou en cas de présence conjointe d'ANCA et d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG).

Par ailleurs la biopsie rénale permet de préciser le pronostic rénal, notamment grâce aux classifications proposées par Berden et al. (distinguant formes focales, à croissants, mixtes ou scléreuses) et Brix et al. (quantifiant la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire et le pourcentage de glomérules normaux).

► Examens pour le bilan lésionnel et le bilan pré-thérapeutique

Certains examens sont nécessaires, mais l'attente de leurs résultats ne doit pas retarder la mise en route du traitement.

- Hémogramme, plaquettes, TP-TCA, protéine C-réactive (CRP) et fibrinogène pour recherche d'un syndrome inflammatoire ou d'une hyperéosinophilie, et bilan pré-thérapeutique ;
- Evaluation rénale : ionogramme sanguin et urinaire, créatinémie, estimation du débit de filtration glomérulaire (formule MDRD ou CKD-EPI), bandelette urinaire, ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon (à compléter éventuellement par une électrophorèse des protéines urinaires), recherche d'hématurie microscopique, biopsie rénale ;
- Evaluation pulmonaire : radiographie thoracique (face) ; scanner thoracique (sans injection en cas d'insuffisance rénale) ; explorations fonctionnelles respiratoires en cas de syndrome interstitiel radiologique (boucle débit-volume, pléthysmographie et mesure de la DLCO) et éventuellement complétées par la réalisation d'un test de marche de 6 minutes (recherche de désaturation à l'effort). En cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire et/ou d'atteinte pulmonaire à l'imagerie, une fibroscopie bronchique et un lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) pourront être effectués avec réalisation de biopsies bronchiques (si nodule ou masse pulmonaire ou lésion endobronchique) et prélèvements microbiologiques (diagnostic différentiel). Le LBA peut faire suspecter macroscopiquement l'hémorragie alvéolaire (liquide rouge ou rosé) mais elle doit être nécessairement confirmée (et quantifiée) par la réalisation du score de Golde (positif si >100) ;
- Evaluation ORL : examen spécialisé et scanner des sinus pour les patients atteints ou suspects d'être atteints de GPA ou GEPA ;
- Evaluation cardiaque : examen clinique à la recherche de signes fonctionnels et physiques d'atteinte cardiaque, électrocardiogramme systématique et échographie cardiaque trans-thoracique ; explorations des artères coronaires en cas de doute sur une atteinte coronarienne. En cas de GEPA et/ou de suspicion d'atteinte cardiaque, d'autres explorations sont utiles (troponine, BNP ou NT-pro-BNP, voire IRM cardiaque). La place de l'IRM cardiaque se pose avant tout au cours de la GEPA. L'intérêt de l'IRM cardiaque pourrait résider essentiellement dans l'évaluation pronostique de l'atteinte cardiaque, en évaluant l'évolution des lésions après traitement d'induction comparativement aux lésions initiales. L'utilisation de l'IRM cardiaque dans le but de dépister une atteinte cardiaque asymptomatique sur les examens de première intention risquerait de conduire à un traitement excessif des patients concernés, l'impact pronostique péjoratif sur la survie concernant les patients avec une cardiomyopathie clinique parlante.
- Evaluation neurologique : électromyogramme à effectuer en cas d'anomalies cliniques évocatrices de neuropathie périphérique ; IRM cérébrale et/ou médullaire voire ponction lombaire en cas d'anomalies cliniques orientant vers une atteinte neurologique centrale.
- Evaluation hépatique, notamment en cas de PAN associée au VHB (transaminases [ASAT et ALAT], GGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale), glycémie, bilan

phosphocalcique, électrophorèse des protéines plasmatiques, CPK, LDH, bilan lipidique (bilan pré-thérapeutique).

- Evaluation hématologique : bilan étiologique de l'hyperéosinophilie en cas de suspicion de GEPA, et recherche de syndrome myélodysplasique essentiellement en cas de suspicion de PAN.
- Bilan osseux avec ostéodensitométrie dès que l'on prévoit une corticothérapie à une dose de 7,5 mg/jour ou plus pendant plus de 3 mois.

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction de la présentation clinique (par exemple, examen ophtalmologique, endoscopies digestives en cas de signe d'appel...), ou dans le cadre de protocoles de recherche (tomodensitométrie avec émission de positons (TEP)-scanner...).

Il n'existe pas d'indication validée de la TEP au cours des VNS. Cet examen ne doit pas être réalisé systématiquement pour l'évaluation de l'extension de la maladie, ni pour sa surveillance. On ne peut exclure en revanche que dans certaines situations particulières, la TEP trouve une place dans le futur pour distinguer des lésions actives de séquelles fibreuses (atteinte cardiaque au cours de la GEPA, masse orbitaire au cours de la GPA...).

#### **4.3.2 Confirmation du diagnostic**

Les premiers symptômes des vascularites sont souvent non spécifiques et c'est leur association qui conduit à suspecter le diagnostic (signes généraux, arthralgies, myalgies, amaigrissement, fièvre, puis mononeuropathie multiple, purpura, hématurie microscopique...).

La confirmation diagnostique repose avant tout sur la biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint qui reste le « gold standard ». La réalisation d'une biopsie ne doit cependant pas retarder le traitement en cas de forte suspicion diagnostique, et elle doit prendre en compte le rapport facilité du geste/rentabilité pour ne pas exposer le patient à un risque important.

Toutefois, dans certains cas, un contexte clinique très évocateur du diagnostic, associé à des anomalies biologiques et/ou radiologiques peuvent être considérés comme suffisants pour retenir un diagnostic de vascularite en l'absence de preuve histologique : par exemple, la présence d'ANCA de spécificité anti-PR3 au cours de la plupart des GPA (60 % des formes localisées, 85 % des formes systémiques) ; d'ANCA anti-MPO dans 60 % des PAM et dans un tiers des GEPA ; ou de micro-anévrysmes rénaux, hépatiques ou digestifs à l'artériographie au cours de la PAN.

Enfin, il convient également de rechercher certains diagnostics différentiels lors des étapes de l'évaluation initiale et/ou si l'évolution sous traitement n'est pas rapidement satisfaisante.

### 4.3.3 Diagnostics différentiels des vascularites nécrosantes systémiques primitives

Les principaux diagnostics différentiels des VNS primitives sont :

- Cancers et hémopathies malignes (en particulier les lymphomes et les syndromes myélodysplasiques) ;
- Syndromes hyperéosinophiliques, myéloïdes ou lymphoïdes (pour la GEPA) ;
- Infections systémiques (notamment endocardite infectieuse, fièvre Q, tuberculose). L'endocardite infectieuse est un diagnostic différentiel important à évoquer, comme la tuberculose, car elles peuvent s'associer à des ANCA sans spécificité voire de spécificité anti-PR3 ;
- Vascularites compliquant une autre maladie auto-immune (lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, sclérodermie systémique...) ;
- Vascularites toxiques (cocaïne coupée de lévamisole) ou médicamenteuses (**Annexe 2**). Les vascularites induites par le lévamisole sont fréquemment associées à la présence d'ANCA, souvent avec une double spécificité anti-MPO et anti-PR3 ;
- Autres maladies pouvant mimer une vascularite : syndrome des anti-phospholipides, syndrome des embolies de cristaux de cholestérol, myxome de l'oreille, calciphylaxie... ;
- Beaucoup plus rarement, des associations entre une vascularite associée aux ANCA et une maladie avec anticorps anti-MBG peuvent s'observer, justifiant la recherche d'anticorps anti-MBG devant toute atteinte pulmonaire et/ou rénale ;
- Déficit en ADA2 pour les formes de PAN à début juvénile avec souvent, fièvre, livédo, accidents vasculaires cérébraux et gangrène.

Les examens paracliniques suivants peuvent donc être utiles pour éliminer certains diagnostics différentiels :

- Sérologies : sérologie du VHB (Ag HBs ; anticorps anti-HBs et anti-HBc – pour le diagnostic de PAN liée au VHB et pour le bilan pré-thérapeutique), sérologie VIH (pour le diagnostic des formes secondaires et pour le bilan pré-thérapeutique), sérologie VHC (ARN viral si sérologie positive ou douteuse – pour le diagnostic des formes secondaires et pour le bilan pré-thérapeutique).
- Hémostases en cas de fièvre voire systématiques, échographie cardiaque en cas de souffle non connu, afin d'éliminer une endocardite bactérienne subaiguë.
- Evaluation immunologique complémentaire : anticorps antinucléaires (si présents : recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles et anti-ADN natif) ; facteur rhumatoïde (si présent : recherche d'anticorps anti-CCP et de cryoglobuline) ; recherche de cryoglobuline ; anticorps anti-membrane basale glomérulaire (si syndrome pneumo-rénal ou glomérulonéphrite rapidement progressive) ; dosage du complément (CH50, fractions C3 et C4) ; anticoagulant circulant de type lupique, anti-cardiolipine, anti-beta2-GP1 (en cas de signes évocateurs d'un syndrome des anti-phospholipides, thrombose, ischémie distale...).
- Selon le contexte, d'autres sérologies virales peuvent être réalisées ainsi que d'autres explorations à la recherche d'infections bactériennes ou fongiques (par exemple *Coxiella burnetii*, sérologies des rickettsioses dans le sud de la France, si habitat rural, fièvre Q, PCR *Tropheryma whipplei*...).

- La recherche de cocaïne et/ou de lévamisole peut être faite dans les cheveux pour éliminer ces formes particulières de vascularites, en particulier en cas d'ANCA avec une double spécificité anti-MPO et anti-PR3 et en cas de nécroses cutanées, en particulier extrémités.

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction de la présentation clinique et des diagnostics différentiels évoqués (par exemple, biopsie ostéo-médullaire en cas de suspicion de lymphome, immunofixation sérique, recherche de cryoglobulinémie, dosage du complément, recherche de la mutation JAK2 ou du transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR $\alpha$  en cas de suspicion de syndrome hyperéosinophilique myéloïde, immunophénotypage lymphocytaire T et recherche de clonalité T en cas de suspicion de syndrome hyperéosinophilique lymphoïde...

#### 4.3.4 Appréciation de la gravité de la maladie

Chacune des atteintes du patient (bilan d'extension), la forme et la sévérité de la vascularite doivent être caractérisées. Pour l'ensemble des VNS concernées par ce PNDS, à savoir la PAN, la PAM, la GPA et la GEPA, il existe un score pronostique proposé par le GFEV, le *Five Factor Score* (FFS). Le FFS initial publié en 1996 concernait la PAN et la GEPA exclusivement. Le FFS révisé en 2009 et publié en 2011 inclut l'ensemble des VNS, avec l'ajout de la GPA notamment. Ce score distingue les formes de bon (FFS = 0) ou de mauvais (FFS  $\geq$ 1) pronostic avec pour seul critère de mesure la mortalité (**Encadré 1**).

Les hémorragies intra-alvéolaires peuvent être graves et responsables de syndrome de détresse respiratoire engageant le pronostic vital et justifiant parfois une ventilation mécanique. Elles ne sont cependant pas associées du point de vue statistique à une surmortalité dans les études pronostiques, expliquant leur absence au sein du FFS. De plus, elles sont fréquemment associées à une glomérulonéphrite rapidement progressive, et leur impact pronostique est alors « effacé » par la prédominance de l'atteinte rénale.

L'appréciation de l'ensemble des caractéristiques du patient (âge, antécédents, terrain, fonction rénale, aptitude du patient à une bonne observance...) est également un élément essentiel pour guider les choix thérapeutiques.

## 5. Prise en charge thérapeutique

### 5.1 Objectifs

Afin d'obtenir une réponse rapide et d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel, le traitement des VNS doit être débuté précocement.

L'objectif principal est de choisir le traitement le mieux validé et de l'adapter à chaque patient afin :

- D'obtenir la rémission et parfois la guérison ;
- De diminuer le risque de rechutes (de l'ordre de 15–30 % à 5 ans pour la PAN, et de 50 % à 5 ans pour la GPA) ;
- De limiter et réduire les séquelles liées à la maladie ;
- De limiter les effets indésirables et les complications liés aux traitements employés ;
- D'améliorer les paramètres de qualité de vie affectés par la maladie ;
- De maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou scolaire et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou scolaire et/ou professionnelle.

### 5.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence et/ou de compétence (Annexe 1).

Elle est réalisée par les mêmes professionnels que ceux impliqués lors de l'évaluation initiale, auxquels s'ajoutent d'autres professions paramédicales (diététiciens, ergothérapeutes, psychologues, pédopsychologues, pédopsychiatres...) et d'aide sociale (travailleurs sociaux, auxiliaires de vie...).

### 5.3 Education thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un soin indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique. L'ETP est un élément-clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit d'être pluridisciplinaire a été définie par l'OMS :

*« L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.*

*Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ; elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.*

*Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. »*

*« La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. »*

*« Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même. »*

Ainsi, l'ETP donne aux patients l'opportunité de s'inscrire au centre d'un parcours de santé individualisé et maîtrisé entre une norme thérapeutique proposée par l'équipe soignante et celle du patient issu de ses représentations et de ses projets.

#### ► Les finalités de l'ETP

L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient et à l'amélioration de sa qualité de vie et à celle de ses proches. Elle vise à rendre le patient acteur principal de sa santé et de son parcours de soin.

L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient et à l'amélioration de sa qualité de vie et à celle de ses proches. Elle vise à rendre le patient acteur principal de sa santé par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement.

Les finalités spécifiques de l'ETP sont :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences de soins
  - Soulager les symptômes ;
  - Prendre en compte les résultats d'une auto-surveillance, d'une auto mesure ;
  - Adapter des doses de médicaments ;
  - Réaliser des gestes techniques et des soins ;
  - Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique...);
  - Prévenir des complications évitables ;
  - Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
  - Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.
  
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation
  - Se connaître soi-même, avoir confiance en soi ;
  - Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
  - Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
  - Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles ;
  - Prendre des décisions et résoudre un problème ;
  - Se fixer des buts à atteindre et faire des choix ;

- S'observer, s'évaluer et se renforcer.

► L'information et l'éducation ne visent pas les mêmes objectifs

La première consiste à délivrer une information à un patient « passif ». Elle fait partie des devoirs de tout médecin et il s'agit d'un droit du malade (Loi du 4 mars 2002).

L'information doit porter :

- Sur les VNS : histoire naturelle, traitements et pronostic de la maladie en particulier ;
- Sur les traitements prescrits et leurs effets indésirables possibles ;
- Sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats ;
- Sur les signes d'appel d'une rechute de la vascularite ;
- Sur les possibilités de participer à des études cliniques en cours.

La dimension « éducative » va plus loin, car bénéficier d'informations sur la maladie ne veut pas dire apprendre à vivre avec elle. L'ETP repose sur une attitude « active » d'un patient qui questionne, réagit, s'exprime, échange avec un professionnel de santé et/ou avec des pairs. Elle vise l'appropriation des savoirs et donc leur transformation par la personne à qui ils sont transmis en compétences mises en œuvre dans le quotidien. Chaque personne est singulière, chaque situation unique. Cet « accompagnement » personnalisé et bienveillant aide le patient à prendre des décisions pour des soins, parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer sa qualité de vie et à fortiori, celle de ses proches. Il l'aide aussi pour des choix qui concernent son projet de vie, son orientation, ses dossiers administratifs...

L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants :

- Connaissance de la maladie, des symptômes et des signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation chez le médecin généraliste ou un spécialiste (toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation) ;
- Les précautions à prendre chez les femmes en âge de procréer (risque de stérilité ou ménopause précoce, nécessité d'un moyen contraceptif avec certains traitements immunosuppresseurs, risques et contre-indication éventuelle à conduire une grossesse et à allaiter) et pour les hommes (risque de stérilité, risques tératogènes des traitements);
- Recommandations vaccinales (prévention des infections bactériennes et virales) ;
- Education pour le traitement par corticoïdes (observance, précautions, hygiène de vie, diététique) ;
- Anticipation des problèmes d'observance thérapeutique ;
- Favoriser la coordination avec le médecin traitant et les autres médecins et personnels paramédicaux impliqués.

Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leurs projets d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétence ont en particulier des missions d'information, de même que le Groupe Français d'Etude des Vasculaires par le biais de son site internet (<https://www.vascularites.org/education-therapeutique/>). Les associations



de patients et des sites internet peuvent apporter des informations utiles (voir **Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients**).

► **L'ETP comprend 4 étapes**

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes ou démarches éducatives :

1. Élaboration d'un diagnostic éducatif individualisé (entretien éducatif partagé) avec le patient qui permet de définir ses besoins - attentes - peurs - croyances - projets... ;
2. Définition d'un programme personnalisé d'ETP qui définit les compétences d'auto-soins et d'adaptation que le patient peut acquérir et/ou mobiliser ;
3. Planification personnalisée et mise en œuvre des séances d'ETP qui font appel à des contenus et des méthodes d'apprentissage très codifiés ;
4. Évaluation des acquis à l'issue du programme éducatif (évaluation individuelle des « compétences »).

► **L'ETP en pratique : 3 modalités opérationnelles**

On distingue :

1. Les programmes ETP dont l'approche est médicalisée, label Haute Autorité de Santé (HAS), conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la Santé. Ces programmes sont mis en œuvre au niveau local, après autorisation des agences régionales de santé (ARS). Ils tiennent compte de la vie quotidienne du patient, des facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux. Ils reposent sur des informations scientifiquement fondées (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel) et sont enrichis par les retours d'expérience des patients, de leurs proches et des associations de patients, pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives. Ils sont organisés par une équipe multidisciplinaire soignante formée à l'ETP et des pairs (patients intervenants - experts ETP et membres des associations de patients) ;
2. Les programmes d'apprentissage, ayant pour objet l'appropriation, par les patients, de gestes techniques permettant l'utilisation d'un médicament ;
3. Les actions d'accompagnement qui ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie chronique.

► L'ETP pour les patients souffrant de vascularite systémique

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques (liste non limitative)
<b>Qu'est-ce qu'une vascularite systémique ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Être en mesure de décrire ses manifestations cliniques ;</li> <li>• Comprendre le sens du suivi biologique, savoir tirer de son bilan biologique de routine les informations nécessaires à son suivi ;</li> <li>• Pouvoir expliquer avec ses mots le mécanisme de la maladie (maladie chronique, auto-immunité, inflammation de la paroi des vaisseaux, type de vaisseaux atteints...) ;</li> <li>• Reconnaître l'apparition de signes d'activité cliniques et biologiques de la maladie et mettre en place une action adaptée ;</li> <li>• Introduction à l'importance du suivi régulier.</li> </ul>
<b>Les traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprendre mon traitement, pouvoir définir l'action et les effets indésirables de mes traitements, appréhender les effets indésirables ;</li> <li>• Savoir me servir de mon traitement au quotidien, comprendre la nécessité d'une prise régulière de mon traitement ;</li> <li>• Adaptation des règles hygiéno-diététiques en rapport avec la prise d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosuppresseur.</li> </ul>
<b>Rechute de la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Savoir reconnaître une rechute de sa maladie ;</li> <li>• Reconnaître les signes cliniques et biologiques d'une rechute ;</li> <li>• Adapter sa conduite et savoir faire appel à la personne ressource adéquate ;</li> <li>• Identifier les facteurs déclenchants et apprendre à les prévenir (notamment importance d'une bonne adhésion au traitement).</li> </ul>
<b>Mesures hygiéno-diététiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Connaître et adapter son régime sous corticothérapie (sans excès de sel ni de sucre), adopter une alimentation équilibrée ;</li> <li>• Sensibiliser au risque infectieux (rappel sur la vaccination, règles d'hygiène pour éviter le contagement infectieux...).</li> </ul>
<b>Vivre avec</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exprimer ses représentations et son ressenti de la maladie ;</li> <li>• Normaliser l'expérience de la fatigue et mieux utiliser son énergie ;</li> <li>• Adopter des mesures centrées sur son bien-être ;</li> <li>• Elaborer des stratégies d'adaptation personnelles ;</li> <li>• Développer l'estime de soi mise à mal par la maladie (amour de soi, image de soi, confiance en soi) ;</li> <li>• Découvrir et mobiliser des ressources utilisables contre les difficultés rencontrées au quotidien (psychologue, assistants sociaux, instruction d'un dossier MDPH...) ;</li> <li>• Exprimer l'impact de la maladie sur la vie quotidienne et mettre en place des stratégies d'adaptation.</li> </ul>

Les patients ayant déjà effectué les séances d'ETP peuvent participer à des séances de renforcement.

- ▶ Une ETP pour les proches « aidants familiaux ou proches aidants » qui accompagnent les patients atteints de vascularite

Le rôle des aidants est essentiel pour soutenir les patients souffrant de vascularite. Il est nécessaire de prévenir, repérer, orienter et prendre en charge les besoins et les difficultés liées à cet accompagnement. Une ETP individuelle et/ou collective dédiée aux aidants familiaux peut être proposée pour prévenir leur épuisement. Les séances d'ETP pour les patients souffrant de vascularite systémique peuvent être ouvertes aux aidants, lesquels vont pouvoir accompagner le patient et participer avec lui aux séances d'ETP.

## 5.4 Rôle des associations de patients

Tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par leur médecin, les centres de référence et/ou de compétence, les sites Internet institutionnels et Orphanet (voir **Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients**).

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients, les soignants, les institutions médico-sociales et administratives.

L'association France Vasculaires, créée en 2006, est une association loi 1901 reconnue d'intérêt général. Elle est composée de patients atteints de vascularites, de leurs proches et de membres bienfaiteurs. Elle permet de créer des liens entre les patients afin de rompre l'isolement et de mettre en commun expériences et informations. Elle peut contribuer à l'amélioration du parcours de santé du patient en s'appuyant sur les réseaux de prise en charge reconnus. L'association diffuse auprès des médecins des informations validées par son conseil scientifique. Elle contribue à promouvoir la recherche médicale et organise des événements caritatifs pour soutenir la recherche.

Plusieurs actions sont menées pour aider les patients à vivre avec la maladie au quotidien :

- Permanence téléphonique 09 87 67 02 38 et messagerie électronique : [association.vascularites@gmail.com](mailto:association.vascularites@gmail.com)
- Organisation de réunions d'informations pour les patients avec le concours des spécialistes.
- Organisation de rencontres entre patients.
- Stages en laboratoire pour comprendre le mécanisme biologique des vascularites, vulgariser le vocabulaire employé par les médecins, savoir interpréter les résultats d'analyses sanguines...
- Outil SANOÏA, fiche de suivi personnalisée : <https://www.sanoia-fiche-sante.com/vascularites-wegener> (permet au patient de personnaliser son suivi, seul ou avec l'aide de son médecin, de mesurer les paramètres de sa santé avec des scores reconnus, préparer sa prochaine consultation en imprimant ou téléchargeant un rapport de suivi...).
- Promouvoir l'ETP sur le territoire.

- Jeu sérieux d'éducation du patient en ligne complémentaire de l'ETP en présentiel : <https://vasco.online-virgo.com/> . VASCO est un parcours permettant aux patients de visualiser des contenus sur les traitements, les mécanismes, les symptômes, des recommandations vaccinales ou autres, la prévention de l'ostéoporose... Les patients peuvent s'auto-évaluer par l'intermédiaire de quiz et interagir avec d'autres utilisateurs.
- Communauté de patients pour la recherche ComPaRe : <https://compare.aphp.fr> . ComPare rassemble les patients atteints de maladies chroniques pour faire avancer la recherche sur ces maladies, en répondant via internet à des questionnaires.
- Production de vidéos et de DVD afin de revoir les conférences des spécialistes.
- Production de films d'animations sur les mécanismes des vascularites (Phil le Neutrophile).
- Edition de dépliants/brochures d'informations et de recommandations sur les vascularites accessibles pour les patients.
- Ressources institutionnelles et administratives.

Les coordonnées de l'association de patients concernée par les VNS doivent être communiquées au patient dès la mise en place de sa prise en charge en hospitalisation :

Association France Vasculaires, 7 Rue de l'église 21540 Blaisy-Bas, Tel : 09 87 67 02 38

E-mail : [association.vascularites@gmail.com](mailto:association.vascularites@gmail.com)

Site internet : [www.association-vascularites.org](http://www.association-vascularites.org)

## 5.5 Traitements pharmacologiques

Pour des raisons de simplicité, les guides destinés aux médecins citent les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée, ni la totalité de leurs caractéristiques (cf. Résumé des Caractéristiques Produit).

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cadre des maladies rares, comme les vascularites, la prescription hors AMM peut être faite, si elle est fondée sur des recommandations de Sociétés savantes ou de groupes d'experts de la maladie. Ces prescriptions doivent cependant faire l'objet d'une évaluation dans le cadre de cohortes prospectives ou rétrospectives. Néanmoins, pour toute prescription d'un produit hors AMM ou hors recommandation, celle-ci s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur et de manière plus adaptée après réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP). Le patient doit être informé des décisions thérapeutiques.

Le traitement des VNS doit débuter précocement. Il doit souvent être prescrit en urgence, sans attendre les résultats de tous les examens complémentaires non indispensables au diagnostic et aux choix thérapeutiques ultérieurs, après discussion de l'indication avec les centres de référence et/ou de compétence.

### 5.5.1 Traitements médicamenteux des vascularites nécrosantes systémiques

On distingue le traitement de la PAN (liée ou non au VHB) et celui des vascularites associées aux ANCA. Le traitement des exceptionnels cas de PAN liées à d'autres infections virales requiert une prise en charge rapide et spécifique dans un centre de compétence et/ou de centre de référence.

Le traitement des formes engageant le pronostic vital d'emblée, non contrôlées et/ou réfractaires, et/ou des patients intolérants au traitement conventionnel doit être discuté impérativement avec les médecins d'un centre de référence ou de compétence.

#### ► Traitement de la PAN systémique

##### PAN non liée à une infection virale

#### Corticothérapie

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour.

Des bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone, habituellement à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/jour (sans dépasser 1 gramme/bolus), selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient, peuvent être administrés pendant 1 à 3 jours consécutifs (avant de prendre le relais par la corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone). Les bolus de méthylprednisolone doivent être réservés aux situations cliniques nécessitant l'obtention d'une réponse thérapeutique rapide. Ils ne sont pas utiles dans les formes « froides » de la maladie ou lorsque la présentation clinique est d'installation progressive ou n'est pas menaçante sur le plan vital ou fonctionnel.

Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués. Il n'existe pas de schéma de décroissance validé au niveau international. La durée totale de la corticothérapie varie de 6 mois (protocoles nord-américains) à 18-24 mois (protocoles européens). On propose en France de suivre, en l'absence d'étude disponible avec un recul suffisant, un schéma de décroissance dont les points de repère essentiels sont environ 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an d'équivalent prednisone.

#### Immunosuppresseurs

La stratégie thérapeutique au cours de la PAN est orientée selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le FFS 1996 (**Encadré 1**), les formes systémiques avec un FFS=0 justifiant des corticoïdes seuls, et celles avec un FFS  $\geq 1$  justifiant une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

#### Formes sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0)

Un traitement immunosuppresseur n'est pas justifié en première intention dans ces formes. L'immunosuppresseur n'est prescrit qu'aux patients dont la PAN n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (non obtention de la rémission ou rechute de la vascularite), s'il est nécessaire d'obtenir une épargne cortisonique en cas de cortico-dépendance à plus de 7,5 à 10 mg/j

d'équivalent prednisone (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables), ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.

Récemment une étude prospective randomisée contrôlée contre placebo a évalué l'efficacité de l'adjonction systématique d'azathioprine à la corticothérapie en première intention chez les vascularites ayant un FFS=0, avec pour objectif de prévenir les rechutes, de limiter les séquelles mais aussi à visée d'épargne cortisonique (essai CHUSPAN2). Cette étude n'a pas démontré de supériorité de l'azathioprine dans ces indications comparativement à la corticothérapie seule.

Dans les situations où un traitement immunosuppresseur est indiqué en deuxième intention :

- En l'absence de signe de gravité (FFS=0), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour) (**Encadré 4**), ou sur le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) (**Encadré 5**), pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA. La prescription du mycophénolate mofétil dans la PAN n'a pas été évaluée et requiert, au cas par cas, l'avis du centre de référence et/ou d'un centre de compétence.
- S'il apparaît des signes de gravité (FFS  $\geq$ 1), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur le cyclophosphamide, selon les mêmes modalités que le traitement des formes avec facteur(s) de mauvais pronostic au diagnostic initial (décrites ci-dessous).

#### **Formes avec facteur(s) de mauvais pronostic (FFS $\geq$ 1)**

Un traitement immunosuppresseur, préférentiellement le cyclophosphamide, est justifié en première intention dans ces formes, en combinaison à la corticothérapie.

Il est administré sous forme de bolus IV :

- Toutes les 2 semaines pendant le premier mois (J1, J15, J29), puis toutes les 3 semaines jusqu'à obtention de la rémission, le plus souvent après 6 voire 9 bolus.
- A la dose de 500 mg à dose fixe chez les patients âgés de plus de 65 ans, jusqu'à la dose de 600 mg/m<sup>2</sup> pour les 3 premiers bolus puis 700 mg/m<sup>2</sup> pour les 3 suivants (dose maximale de 1200 mg), en fonction de l'âge et de la fonction rénale (**Encadré 6**).

A l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de l'activité de la vascularite est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active.

Après 6 bolus (3 mois et demi de traitement) :

- Si la rémission complète est obtenue, un traitement immunosuppresseur dit d'entretien, préférentiellement l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour, sans dépasser 200 mg/j) ou le méthotrexate (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée) sera prescrit en relai et débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi, pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA.
- Si la rémission est partielle, 3 bolus supplémentaires de cyclophosphamide seront effectués, selon le même schéma (1 bolus toutes les 3 semaines - total de 6 + 3 bolus). Une nouvelle évaluation de l'activité de la maladie sera réalisée à l'issue du 9<sup>ème</sup> bolus.

- Si la rémission complète est obtenue, un traitement d'entretien sera débuté (cf. ci-dessus).
- Si la rémission complète n'est pas obtenue, la forme orale de cyclophosphamide pourra être prescrite jusqu'à la rémission (à la dose de 2 mg/kg/jour sans dépasser 200 mg/j, avec une réduction de la dose de 25 % chez les patients de plus de 60 ans et de 50 % chez les patients de plus de 70 ans).
- L'utilisation d'autres thérapeutiques, en particulier les thérapies ciblées ou biothérapies, n'a pas été évaluée sur un effectif suffisant de patients pour pouvoir formuler des recommandations.

En cas de maladie réfractaire aux traitements conventionnels, l'utilisation d'échanges plasmatiques pour contrôler la poussée inflammatoire et/ou de thérapies ciblées ou biothérapies doit faire l'objet d'une discussion avec un centre de référence ou un centre de compétence.

#### Encadré 4 – Modalités d'administration de l'azathioprine

L'azathioprine est administrée par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour en 1, 2 ou 3 prises quotidiennes, sans dépasser 200 mg/j (sur la base des essais thérapeutiques publiés) et en arrondissant à la dose multiple de 25 mg supérieure (par exemple, pour un patient de 70 kg, la dose sera de 150 mg/j). Cette dose peut être augmentée à 3 mg/kg/j par le médecin s'il le juge utile (en cas de réponse partielle à 2 mg/kg/j), en l'absence d'étude ayant prouvé une meilleure efficacité de l'azathioprine à la dose de 3 mg/kg/j cependant. La dose maximale ne devra pas excéder 200 mg/j, quel que soit le poids du malade. A l'inverse, le médecin peut diminuer la dose quotidienne de 25 mg à 50 mg en cas d'effet indésirable mineur afin d'améliorer la tolérance digestive ou hématologique du traitement. Si cela ne suffit pas et/ou si l'effet indésirable constaté est grave d'emblée, le traitement devra être définitivement interrompu.

Lors de la décision d'introduction de l'azathioprine, le médecin peut aujourd'hui s'appuyer sur des recommandations du Réseau National de Pharmacogénétique (RNGx) publiées en 2017. Une mise en garde concernant le déficit génétique en TPMT (thiopurine méthyltransférase) et le risque de développement rapide d'une myélosuppression est présente dans le RCP de l'azathioprine. Il n'y a cependant aucune recommandation pharmacogénétique dans le RCP, contrairement au RCP américain.

Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium et le RNGx recommandent la recherche d'un déficit en TPMT basé sur l'identification des variants alléliques TPMT\*2, TPMT\*3A, TPMT\*3B, TPMT\*3C ou sur le phénotypage de la TPMT permettant la classification des individus en fonction de leur capacité métabolique et de proposer des adaptations de doses en fonction du statut TPMT.

Il n'existe cependant pas d'étude montrant qu'une adaptation des doses basées sur l'étude génotypique permettait de diminuer le risque d'événements hématologiques, en particulier au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ainsi, la réalisation de ce test ne dispense pas de la surveillance hématologique stricte, en particulier dans les premières semaines de traitement.

La prescription concomitante d'un traitement hypouricémiant par l'allopurinol ou le febuxostat est contre-indiquée (majoration de la toxicité médullaire). Si l'allopurinol ou le febuxostat ne peut pas être interrompu, le choix devra se porter vers un autre immunosuppresseur.

L'azathioprine est habituellement prescrite pour une durée de 12 à 24 mois (durée optimale non définie).

Au cours des vascularites associées aux ANCA, l'étude REMAIN conduite par l'EUVAS a récemment montré la supériorité d'un traitement d'entretien de 4 ans comparativement à un traitement de 2 ans.

La surveillance biologique comprendra la réalisation régulière d'un hémogramme, des plaquettes et des transaminases (ASAT ou ALAT), toutes les semaines le premier mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à son arrêt.



### Encadré 5 – Modalités d'administration du méthotrexate

Dans les vascularites, le méthotrexate est habituellement prescrit à la dose de 0,3 mg/kg/semaine, par voie orale ou SC. Si la tolérance clinique et biologique est satisfaisante, la dose pourra être augmentée à 20 puis 25 mg/semaine pour atteindre cette dose au bout de 4 à 6 semaines, dose qui sera maintenue jusqu'à la fin du traitement.

Une supplémentation en acide folique (de préférence à l'acide folinique plus coûteux), à la dose de 10 mg/semaine, 48 heures après la prise du méthotrexate, est nécessaire pour en réduire la toxicité potentielle, en particulier muqueuse et hépatique, et améliorer le taux de maintenance thérapeutique.

Le bilan pré-thérapeutique, souvent déjà réalisé dans le cadre du diagnostic de la vascularite, doit comporter : hémogramme, taux de plaquettes, enzymes hépatiques, clairance de la créatinine, radiographie du thorax.

Le rythme de surveillance après la mise en route du traitement n'est pas consensuel mais une surveillance biologique toutes les semaines pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à son arrêt est acceptable.

Le méthotrexate est excrété par le rein, et son utilisation est déconseillée si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, et doit être réduite en s'accompagnant d'une baisse de dose (de 7,5 à 20 mg/semaine) si le débit de filtration glomérulaire est compris entre 30 et 60 ml/min.

L'association du méthotrexate et du sulfaméthoxazole/triméthoprime augmente les risques de toxicité hématologique. Cette association est déconseillée. Si elle est prescrite, elle doit l'être avec une extrême prudence et impose une surveillance étroite. Dans cette situation, il est préférable de proposer des aérosols de 300 mg de pentamidine tous les 21-28 jours voire de l'atovaquone (750 mg x 2/jour) en prévention de la pneumocystose plutôt que le sulfaméthoxazole/triméthoprime.

Lorsque la phase de sevrage du méthotrexate est débutée, une décroissance du méthotrexate de 5 mg tous les mois est possible en fin de traitement, avant son arrêt.

## Encadré 6 – Modalités d'administration du cyclophosphamide

### Précautions préalables à l'administration

Une préservation de la fertilité devra être assurée, ou du moins proposée aux patients, aussi bien chez la femme en âge de procréer que chez l'homme.

Une hydratation préalable et durant la perfusion est indispensable. Elle est complétée par l'administration de Mesna (hors AMM et sans certitude de son intérêt pour des doses de cyclophosphamide  $<600 \text{ mg/m}^2$  par bolus), administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide :

- 1/3 de la dose équivalente de cyclophosphamide (en mg) par voie IV à H0,
- Puis 2/3 de la dose par voie IV à la fin de la perfusion (90<sup>ème</sup> minute)
- Et 2/3 de la dose à H4, par voie orale.

Lorsque le cyclophosphamide est délivré par voie orale, le Mesna peut aussi être administré par voie orale (dose équivalente quotidienne en mg – possible hors AMM pour la voie orale).

La surveillance du traitement par cyclophosphamide repose sur la NFS et la numération plaquettaire, la créatininémie et la recherche d'une hématurie au minimum :

- Avant chaque perfusion,
- Toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois,
- Puis de façon mensuelle en cas de poursuite du traitement par voie orale.

Si les polynucléaires neutrophiles sont  $<1.5 \times 10^9/\text{L}$  à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25 %, voire reportée (en essayant de ne pas repousser de plus de 2 semaines le traitement, auquel cas une autre thérapeutique devra être discutée).

### Schéma d'administration du cyclophosphamide

- Chez les patients avec une fonction rénale normale et âgés de moins de 65 ans, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de  $0,6 \text{ g/m}^2$  à J1, J15 et J29, puis  $0,7 \text{ g/m}^2$  tous les 21 jours (totaliser 6 bolus)
- Chez les patients dont le DFG est  $<30 \text{ ml/min}$  et âgés de moins de 65 ans, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de  $0,5 \text{ g/m}^2$  à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus)

• Chez les patients âgés de plus de 65 ans, quelle que soit la fonction rénale, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de  $0,5 \text{ g}$  à dose fixe à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus). L'intérêt de ce schéma a été démontré dans l'essai prospectif CORTAGE, procurant une efficacité comparable au traitement conventionnel mais avec une meilleure tolérance. Ces doses faibles de cyclophosphamide n'ont pas été évaluées comparativement au rituximab dans cette population.

- En cas de rémission incomplète, 3 bolus supplémentaires peuvent être réalisées.

La dose maximale de chaque bolus est limitée à 1200 mg.

Au décours du traitement d'induction par cyclophosphamide, un traitement d'entretien doit être débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi.

## PAN due à une infection virale par le virus de l'hépatite B

Le traitement de ces formes repose sur l'association :

- D'une corticothérapie initiale et brève (<15 jours), à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, permettant de contrôler rapidement les manifestations initiales les plus sévères liées à la vascularite. Cette corticothérapie orale est éventuellement précédée de bolus IV de méthylprednisolone à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/jour pendant 1 à 3 jours consécutifs en fonction de la gravité clinique, de l'appréciation du clinicien, et de l'état cardio-vasculaire du patient ;
- D'antiviraux spécifiques : les antiviraux efficaces et n'induisant pas ou peu de résistances seront privilégiés, seuls ou en association (entécavir, ténofovir principalement), par analogie et en référence au traitement des formes chroniques d'hépatite virale B ;
- D'échanges plasmatiques, visant à « épurer » les complexes immuns pathogènes circulants [échanges de 60 ml/kg, de préférence sur voie veineuse périphérique, 3 à 4 fois par semaine pendant 3 semaines, puis sevrage progressif (3 fois par semaine pendant 1 à 2 semaine(s), puis 2 fois par semaine pendant 2 semaines, par exemple)].

Du fait de la rareté actuelle de la PAN liée au VHB, il est fortement conseillé de prendre l'avis du centre de référence.

Ce n'est qu'en situation d'échec de cette stratégie que la prescription d'un immunosuppresseur devra être envisagée. L'avis du centre de référence est alors absolument nécessaire.

### ► Traitement de la GPA et la PAM

Selon les recommandations de l'EULAR de 2009, on distingue :

- Les formes généralisées/diffuses caractérisées par :
  - o Une altération franche de l'état général
  - o Une atteinte rénale
  - o Une hémorragie alvéolaire importante et évolutive
  - o Et/ou l'atteinte d'un ou plusieurs autres organes,
- Les formes limitées/localisées, qui concernent exclusivement les GPA, définies par une atteinte restreinte aux voies respiratoires hautes et/ou basses (atteinte ORL et/ou pulmonaire sans hémorragie alvéolaire), sans atteinte rénale ni cutanée, sans altération de l'état général et qui n'engagent pas le pronostic vital (environ 30 % des cas de GPA).

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.

### Traitement des formes limitées/localisées de GPA

Le traitement des formes ORL pures, très limitées, par du cotrimoxazole (triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg), à raison de 2 comprimés/jour, peut être envisagé initialement. La durée de la prescription est de plusieurs mois ou années. Aucun critère d'arrêt du traitement n'est établi. Le risque d'effets secondaires graves, notamment cutanés, doit être pris en compte.

Cependant, en raison d'une progression fréquente de la maladie, ce traitement doit être relayé par un traitement immunosuppresseur chez une grande proportion de patients.

Dans les formes secondairement progressives ou localisées mais justifiant d'un traitement plus « agressif » que le cotrimoxazole, le traitement associe volontiers :

- Une corticothérapie (**Encadré 7**), débutée dans ces formes à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, sans dépasser 60 mg/jour. L'administration de bolus de méthylprednisolone est exceptionnelle dans les formes limitées/localisées. Après un traitement de 3 semaines de glucocorticoïdes, ils sont diminués progressivement. Il n'existe pas de schéma de décroissance validé au niveau international. Il varie de 6 mois (protocoles nord-américains) à 18-24 mois (protocoles européens). On propose en France de suivre, en l'absence d'étude disponible avec un recul suffisant, un schéma de décroissance dont les points de repère essentiels sont environ 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an d'équivalent prednisone.
- Un immunosuppresseur, préférentiellement le méthotrexate (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée) (**Encadré 5**), mais le cyclophosphamide (**Encadré 6**) ou le rituximab (**Encadré 8**) peuvent également être utilisés si besoin selon les modalités habituelles. Il est important de rappeler que l'azathioprine n'a jamais démontré son efficacité en traitement d'induction d'une vascularite associée aux ANCA.

Les formes trachéo-bronchiques, à savoir les sténoses, sont particulièrement réfractaires aux traitements conventionnels et représentent aujourd'hui une des atteintes les plus difficiles à prendre en charge. L'avis d'un centre de référence ou de compétence est fortement conseillé. Lorsqu'elles se manifestent dans un contexte d'évolutivité de la vascularite, le traitement repose habituellement sur l'association de glucocorticoïdes selon le schéma décrit précédemment, et d'immunosuppresseurs, en privilégiant le méthotrexate ou le cyclophosphamide comparativement au rituximab (consensus d'experts), et souvent d'un geste endobronchique devant être réalisé par une équipe habituée à ce type de prise en charge (dilatation, pose de stents, injections locales...).

La prise en charge des masses orbitaires a également fait l'objet de controverses, notamment concernant l'efficacité du rituximab.

En 2013, les recommandations du GFEV quant à l'utilisation du rituximab, précisaient que le rituximab ne pouvait pas être recommandé en première intention chez les patients ayant des manifestations granulomateuses au premier plan, en particulier les masses orbitaires, menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. Une étude rétrospective française récente chez 59 patients avec masse orbitaire rapportait un taux de réponse au traitement de 52 % avec le cyclophosphamide et de 91% avec le rituximab. Sans permettre de comparaison entre ces stratégies thérapeutiques, ces données suggèrent néanmoins qu'il est difficile de recommander une stratégie plus qu'une autre dans cette situation en l'absence d'étude prospective spécifique.

## Encadré 7 – Modalités de prescription de la corticothérapie

La corticothérapie fait l'objet de nombreuses discussions sur le schéma le mieux adapté.

Le traitement initial comprend habituellement une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, voire à des doses plus faibles de l'ordre de 0,5 mg/kg/j en cas de manifestations discrètes à modérées.

Des bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone peuvent être administrés pendant 1 à 3 jours consécutifs, habituellement à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/jour (sans dépasser 1 gramme/bolus), selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient, avant de prendre le relais par la corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone. Cette modalité thérapeutique est à réserver aux situations cliniques nécessitant l'obtention d'une réponse thérapeutique rapide. Elle n'est pas utile dans les formes « froides » de la maladie ou lorsque la présentation clinique est d'installation progressive ou n'est pas menaçante sur le plan vital ou fonctionnel.

Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués. Il n'existe pas de schéma de décroissance validé au niveau international. La durée totale de la corticothérapie varie de 5-6 mois (protocoles nord-américains) à 18-24 mois (protocoles européens). On propose en France de suivre, en l'absence d'étude comparative entre ces différentes stratégies avec un recul suffisant, un schéma de décroissance dont les points de repère essentiels sont environ 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an d'équivalent prednisone.

Le protocole PEXIVAS propose, après des bolus de méthylprednisolone et en association à un immunosuppresseur, un schéma de glucocorticoïdes à dose réduite, avec une décroissance rapide de la corticothérapie initialement mais le maintien d'une faible dose jusqu'à au moins 12 mois (voir ci-dessous). Ce schéma semble particulièrement intéressant, mais le critère de jugement composite reposant sur la mortalité et/ou l'insuffisance rénale chronique terminale représentant un critère très « dur ». Le recul reste modeste et nous n'avons pas d'information sur le taux de rechute mineure ou majeure après ce schéma à dose réduite.

Posologie de corticoïdes dans les groupes « dose standard » et « dose réduite » au cours du protocole PEXIVAS

Semaine	Groupe dose 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	Pratique du centre			Pratique du centre		

Traitement des formes non sévères de PAM

La stratégie thérapeutique au cours de la PAM était orientée, du moins en France, selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le FFS 1996 (**Encadré 1**).

Dans ce PNDS, l'utilisation de la notion de « maladie sévère » et de « maladie non sévère » a été préférée au FFS pour adapter la stratégie thérapeutique. Ainsi, les manifestations « sévères » regroupent (liste non restrictive à ces seules manifestations et à adapter à l'avis du clinicien) : cardiomyopathie spécifique, ischémie mésentérique, hémorragie intra-alvéolaire sévère avec détresse respiratoire, insuffisance rénale rapidement progressive, accident vasculaire cérébral spécifique, atteinte de(s) paire(s) crânienne(s), mononeuropathie multiple avec atteinte motrice sévère...

Les formes systémiques non sévères justifient des corticoïdes seuls, sans ajout d'un immunosuppresseur en première intention.

### Corticothérapie

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone. Les schémas de décroissance possibles sont également détaillés dans l'**Encadré 7**.

### Immunosuppresseurs

Une étude prospective, randomisée contrôlée contre placebo, a récemment évalué l'efficacité de l'adjonction d'azathioprine à la corticothérapie, dès le diagnostic de vascularite, à visée d'épargne et pour prévenir les rechutes de la PAM mais aussi de la GEPA et de la PAN sans facteurs de mauvais pronostic (essai CHUSPAN2). Cette étude n'a pas démontré d'intérêt de l'azathioprine dans ces indications.

Ainsi, le traitement repose sur la corticothérapie seule en première intention. Un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur peut être prescrit aux patients dont la PAM n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls ou s'il est nécessaire de proposer un traitement d'épargne cortisonique (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables) ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.

Dans les situations où un traitement immunosuppresseur est indiqué en deuxième intention :

- En l'absence de manifestation sévère, le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour) (**Encadré 4**), ou sur le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) (**Encadré 5**), pour une durée de 12 à 18 mois.
- S'il apparaît des manifestations sévères, le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur le cyclophosphamide ou le rituximab, selon les mêmes modalités que le traitement des formes avec facteur(s) de mauvais pronostic.

Néanmoins, dans de nombreux protocoles nord-américains et européens, l'association systématique de corticoïdes et d'immunosuppresseur ou immunomodulateur est prescrite dans la PAM, se calquant sur les formes généralisées/diffuses de GPA.

### Traitement des formes généralisées/diffuses de GPA et de PAM

Propositions de traitement d'induction de la rémission au cours des formes généralisées/diffuses de GPA et PAM

Formes cliniques	Fonction rénale	Traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur associé à la corticothérapie
Forme ne mettant pas en jeu le pronostic fonctionnel ou vital, à court ou moyen terme OU Forme mettant en jeu le pronostic fonctionnel, à court	Créatininémie <350 µmol/l ou DFG >15 ml/min	1 <sup>ère</sup> intention : Cyclophosphamide IV ou Rituximab

ou moyen terme (atteinte rénale)		
Forme mettant en jeu le pronostic fonctionnel, à court terme (atteinte rénale)	Créatininémie >350 µmol/l ou DFG <15 ml/min	1 <sup>ère</sup> intention : Cyclophosphamide IV 2 <sup>ème</sup> intention : Rituximab voire combinaison cyclophosphamide IV + rituximab (schéma selon le protocole RITUXVAS) à discuter au cas par cas Traitement associé : Les échanges plasmatiques peuvent être proposés, au cas par cas
Forme sévère mettant en jeu le pronostic vital à très court terme (atteinte rénale grave et/ou hémorragie alvéolaire grave*)	Créatininémie >500 µmol/l ou DFG <10 ml/min	1 <sup>ère</sup> intention : Cyclophosphamide IV 2 <sup>ème</sup> intention : Rituximab voire combinaison cyclophosphamide IV + rituximab (schéma selon le protocole RITUXVAS) à discuter au cas par cas Traitements associés : Les échanges plasmatiques pourraient avoir un impact bénéfique sur la survie rénale et la vitesse de résolution de l'hémorragie alvéolaire et doivent être discutés au cas par cas Ventilation mécanique si besoin
Forme à prédominance granulomateuse avec mise en jeu du pronostic fonctionnel ou vital (masse orbitaire comprimant le nerf optique, sténose trachéale symptomatique)	Indépendamment de la fonction rénale	1 <sup>ère</sup> intention : Cyclophosphamide IV ou Rituximab 2 <sup>ème</sup> intention : Combinaison de traitement de type rituximab + méthotrexate (sauf si insuffisance rénale, en l'absence de preuve scientifique) ou cyclophosphamide PO A discuter avec un centre de référence ou de compétence

\* Une hémorragie alvéolaire grave est définie par l'existence d'une détresse respiratoire aiguë nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et/ou une ventilation mécanique.

## Traitement d'induction de la rémission

### Corticothérapie



Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone (**Encadré 7**).

### Immunosuppresseurs

La stratégie thérapeutique au cours de la PAM est orientée selon la présence ou non de manifestations sévères, les formes systémiques sans manifestations sévères justifiant de corticoïdes seuls, et celles avec manifestations sévères justifiant une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

En revanche, au cours de la GPA, son risque important de rechute justifie la prescription **DANS TOUS LES CAS** d'un immunosuppresseur ou immunomodulateur associé à la corticothérapie, quelle que soit la sévérité de la maladie.

Les immunosuppresseurs utilisables en association à la corticothérapie sont indiqués dans le tableau ci-dessus et sont :

- Le **cyclophosphamide** dont la preuve de l'efficacité a été montrée dans de très nombreuses études. Le cyclophosphamide est administré en bolus par voie IV prescrit à la dose de 500 mg à dose fixe à 0,6 g/m<sup>2</sup> à J1, J15 et J29, puis de 500 mg à dose fixe à 0,7 g/m<sup>2</sup> tous les 21 jours (pour totaliser 6 bolus), selon la fonction rénale et l'âge du patient (**Encadré 6**). Si l'évaluation réalisée à l'issue des 6 bolus montre que la rémission obtenue est partielle, 3 bolus supplémentaires peuvent être effectués, selon le même schéma (1 bolus toutes les 3 semaines - total de 6 + 3 bolus), avec une nouvelle évaluation de l'activité de la maladie à l'issue du 9<sup>ème</sup> bolus.
- Le **rituximab (Encadré 8)**. L'essai-pivot RAVE publié en 2010 a permis d'obtenir l'AMM pour le rituximab en traitement d'induction de la rémission au cours de la GPA et la PAM. Il s'agit d'une étude démontrant la non-infériorité du rituximab comparativement au cyclophosphamide par voie orale pour une durée de 3 à 6 mois avec relai par de l'azathioprine. En revanche, le rituximab s'est révélé supérieur au cyclophosphamide/azathioprine pour obtenir la mise en rémission des patients en rechute de la vascularite. Dans cet essai, il n'y avait pas de traitement d'entretien réalisé au décours des 4 perfusions initiales. Certains centres utilisent le schéma d'administration du rituximab utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (2 perfusions d'1 g à 15 jours d'intervalle). Des études rétrospectives suggèrent une efficacité comparable au schéma comprenant 4 injections hebdomadaires. Le schéma de 2 perfusions n'a pas été validé prospectivement pour le traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA.
- Le **méthotrexate** (hors AMM), prescrit par voie orale à la dose de 20-25 mg/semaine, a montré une efficacité comparable au cyclophosphamide, prescrit par voie orale à la dose de 2 mg/kg/j, dans l'étude NORAM publiée en 2005, en traitement d'induction des formes non sévères de vascularites à ANCA, essentiellement des GPA. Cependant, à l'arrêt du traitement au bout de 12 mois, le taux de rechute était plus élevé dans le groupe méthotrexate. Dans cette étude, aucun traitement d'entretien n'était proposé après 12 mois.

## Encadré 8 – Modalités d'administration du rituximab

### Précautions

Il est utile de vacciner les patients contre la grippe et contre le pneumocoque.

Il est également utile de prévenir systématiquement la pneumocystose pendant toute la durée du traitement et dans les mois qui suivent (en pratique, jusqu'à la reconstitution immunitaire).

### Prémédication

Administrer environ 60 minutes avant de commencer chaque perfusion de rituximab :

- Méthylprednisolone (Solumédrol®) : 100 mg dans un flacon de 50 cc de G5 % à passer en 10 min
- Paracétamol : 1 gramme en IVD
- Dexchlorphéniramine (Polaramine®) : 5 mg en IVD

### Traitement d'induction

Le rituximab en traitement d'induction est administré en perfusion à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J7, J14 et J21, après la prémédication réalisée avant chaque perfusion.

Première perfusion : il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Deuxième perfusion : la vitesse initiale peut être de 100 mg/h, puis augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

### Traitement d'entretien (selon les résultats du protocole MAINRITSAN 3)

Une fois la rémission obtenue, une perfusion de 500 mg de rituximab est administrée à J1 et à J15, puis tous les 6 mois pendant une durée de 18 mois (soit 5 perfusions) à 48 mois.

Le cyclophosphamide IV est utilisé préférentiellement en cas de :

- Présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire associée ;
- Hémorragie alvéolaire grave nécessitant une ventilation mécanique (patients exclus de l'essai RAVE) ;
- Insuffisance rénale rapidement progressive avec une créatininémie >350 µmol/L (patients exclus de l'essai RAVE) ;
- Situations d'échec ou de réponse incomplète au rituximab ;
- Formes à prédominance granulomateuse (essentiellement sténoses trachéales et/ou bronchiques, atteintes menaçant le pronostic fonctionnel ou vital).

Le rituximab est utilisé préférentiellement en cas de :

- Patients en rechute et/ou ayant déjà reçu au moins 1 cycle de cyclophosphamide ;
- Situations d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide ;
- Femmes en âge de procréer ;
- Enfants et adolescents ;
- Antécédent de cancer ou d'hémopathie.

Le méthotrexate peut être utilisé essentiellement en cas d'atteinte localisée rhino-sinusienne et/ou sténose sous-glottique asymptomatiques peu sévère de GPA, sans atteinte rénale.

Dans les formes en rechute avec insuffisance rénale sévère (créatininémie >350 µmol/l ou DFG <15 ml/min), un schéma combinant le rituximab à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour 4 semaines consécutives, associé à du cyclophosphamide à la dose de 15 mg/kg lors de la 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> perfusion de rituximab peut être envisagé afin de diminuer la dose cumulée de cyclophosphamide, mais son utilisation en première intention n'est pas conseillée.

Chez les patients n'ayant pas répondu suffisamment à un traitement d'induction par le cyclophosphamide ou le rituximab, l'étude RAVE a montré que le passage à la molécule non utilisée en première ligne permettait l'obtention d'une rémission dans la majorité des cas.

Ces dossiers doivent être discutés dans les centres de référence ou de compétence afin, notamment, de s'assurer de la persistance d'une activité de la vascularite et de l'absence de complication intercurrente.

Une forme réfractaire se définit, selon les recommandations de l'EULAR, par :

- Une vascularite aigüe sans diminution de l'activité après 4 semaines d'un traitement bien conduit,
- Ou l'absence de réponse définie par la non réduction du Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS, **Annexe 3**) de plus de 50 % à 6 semaines,
- Ou la persistance d'une maladie active sur au moins un organe noble ou 3 sites mineurs, après plus de 12 semaines de traitement bien conduit.

Enfin, le cyclophosphamide par voie orale est également efficace, à la dose habituelle de 2 mg/kg/jour (dose maximale 200 mg/j), mais plus toxique car la dose cumulée est rapidement plus élevée qu'avec la voie IV. La voie orale est donc réservée aux situations d'échec du cyclophosphamide par voie IV et du rituximab, c'est à dire en 3<sup>ème</sup> ligne.

Dans les formes survenant chez les patients âgés de plus de 65 ans, certaines précautions ou adaptations de dose doivent être prises en compte (**Encadré 9**).

Le **mycophénolate mofétil** a été étudié dans deux essais contrôlés de faible effectif en traitement d'induction versus cyclophosphamide sur un total de 75 patients atteints de PAM avec atteinte rénale modérée. Une rémission a été obtenue chez trois quarts des patients, sans différence significative avec le groupe traité par le cyclophosphamide mais la faible puissance de l'étude en limite l'interprétation.

L'essai européen MYCYC est une étude ouverte, randomisée, multicentrique, mise en place en 2006, et ayant inclus 140 patients avec une vascularite associée aux ANCA nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été randomisés entre le mycophénolate mofétil, à la dose de 2 g/j pouvant être majoré à 3 g/j si besoin, et le cyclophosphamide, administré sous forme de bolus IV. Lorsque la rémission était obtenue entre 3 et 6 mois, un relais par azathioprine était réalisé dans les 2 bras. Les résultats montrent que le mycophénolate mofétil est non-inférieur au cyclophosphamide pour l'induction de la rémission mais est suivi d'un taux de rechute plus important, en particulier chez les patients ayant des ANCA anti-PR3 à l'induction du traitement. Le MMF n'est pas indiqué en première ligne comme traitement d'induction, ni surtout en entretien, mais reste une alternative possible si aucun des autres traitements ne peut être utilisé, dans des situations très particulières, notamment en cas d'ANCA anti-MPO, après avis d'un centre de référence ou de compétence.

## Encadré 9 – Sujets âgés

Il n'existe pas de limite d'âge très consensuelle pour définir la population « âgée ». Au cours des vascularites, un âge supérieur à 65 ans définit cependant le plus souvent les « sujets âgés ».

Concernant le traitement d'induction d'une vascularite, aucune donnée de la littérature ne permet de préférer le rituximab au cyclophosphamide dans cette population. Cependant, quel que soit le traitement choisi, le risque infectieux est plus élevé chez les sujets âgés de plus de 65 ans recevant une forte corticothérapie et un immunosuppresseur conventionnel. Ainsi, le rituximab ou le cyclophosphamide peuvent être prescrits en traitement d'induction de la rémission après 65 ans.

### Schéma d'administration du cyclophosphamide

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, quelle que soit la fonction rénale, le schéma recommandé est le suivant : Cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de 0,5 g à dose fixe à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus). L'intérêt de ce schéma a été démontré dans l'essai prospectif CORTAGE, montrant une efficacité comparable au traitement conventionnel mais avec une meilleure tolérance.

### Schéma d'administration du rituximab

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, le schéma recommandé est le même que chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Le RTX n'a pas été évalué spécifiquement dans des études prospectives dans cette population mais des études rétrospectives montrent une bonne tolérance.

## Traitement de maintien de la rémission

A l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de la vascularite à la recherche de signes d'activité est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active.

Une fois la rémission obtenue, le traitement d'induction (cyclophosphamide, rituximab ou méthotrexate) doit être relayé par le rituximab, qui a démontré sa supériorité comparativement à l'azathioprine.

Le traitement d'entretien est indiqué **DANS TOUS LES CAS** de GPA, en raison du risque élevé de rechute. Pour les PAM, le traitement d'entretien repose soit sur la corticothérapie seule soit sur le rituximab dans les formes systémiques avec manifestations « sévères ».

Il y a encore quelques années, avant la publication de l'essai MAINRITSAN en 2014, l'azathioprine (2 mg/kg/jour par voie orale) ou le méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée), débuté 15 à 21 jours après le dernier bolus de cyclophosphamide, étaient les molécules de choix pour la prévention des rechutes, ces deux molécules ayant une efficacité identique. La durée habituellement conseillée du traitement immunosuppresseur dit « d'entretien » était de 18 à 24 mois, mais l'étude REMAIN conduite par l'EUVAS a récemment

montré la supériorité d'un traitement d'entretien de 4 ans comparativement à un traitement de 2 ans. Le mycophénolate mofétil est en revanche moins efficace que l'azathioprine pour prévenir la survenue de rechutes d'après les données de l'étude IMPROVE.

Depuis les résultats de l'essai MAINRITSAN, le rituximab représente le traitement d'entretien de choix pour la prévention des rechutes. Cette étude a clairement démontré, après un traitement d'induction par cyclophosphamide, la supériorité du rituximab à la dose de 500 mg tous les 6 mois durant 18 mois par rapport à l'azathioprine. Après 28 mois, le taux de rechute majeure sous rituximab était de 5 %, contre 28 % dans le bras azathioprine.

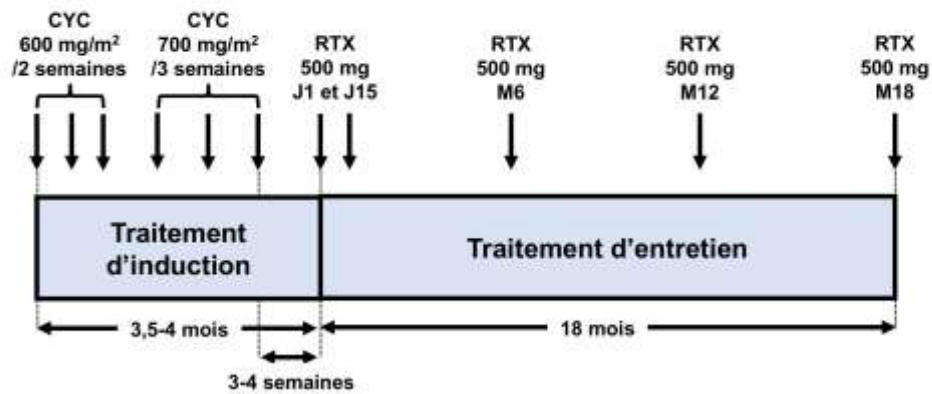
Suite aux résultats de l'essai MAINRITSAN, la FDA a donné le 19 octobre 2018 et l'EMA le 15 novembre 2018 une autorisation de mise sur le marché au rituximab « en traitement de suivi de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique en rémission », avec le schéma et les doses issues de l'étude MAINRITSAN.

En fonction du traitement d'induction choisi, la première perfusion du traitement d'entretien par rituximab débute habituellement :

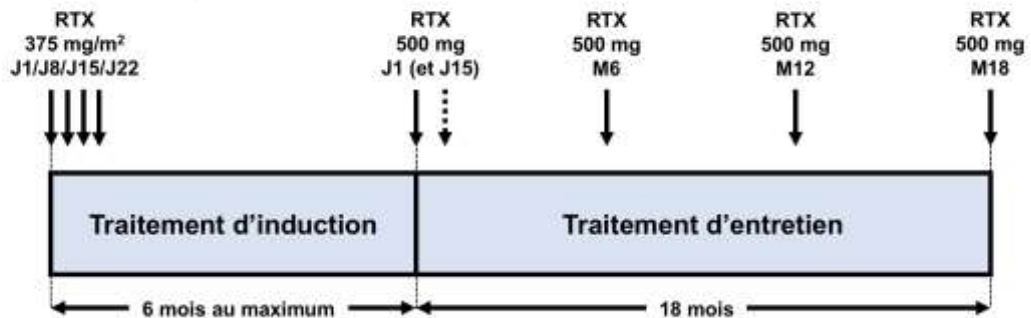
- Dans le mois suivant le dernier bolus de cyclophosphamide administré en traitement d'induction
- 4 à 6 mois après la première perfusion du traitement d'induction pour le rituximab

Une fois le traitement d'entretien débuté, le schéma validé consiste en l'administration de 5 perfusions en 18 mois d'une dose fixe de 500 mg de rituximab à J1, J15, M6, M12 et M18.

**Induction par cyclophosphamide et entretien par rituximab**



**Induction et entretien par rituximab**



Le rythme d'administration du rituximab, ainsi que sa posologie ont été établis de façon arbitraire dans le protocole MAINRITSAN. Les résultats du protocole MAINRITSAN2, évaluant une administration semestrielle de rituximab versus une administration à la demande, en fonction du taux des CD19 et/ou du titre des ANCA montrent des taux de rechute et une tolérance identiques dans les 2 bras. En revanche, le nombre médian de perfusions de rituximab dans le bras « administration semestrielle » était de 5 versus 3 dans le bras « administration à la demande ». En l'absence de données de suivi à plus long-terme, le schéma « administration à la demande » n'est pour l'instant pas validé comme première option thérapeutique d'entretien.

Les données du suivi à long-terme (60 mois) de l'essai MAINRITSAN ont montré que l'absence de négativation des ANCA sous traitement d'entretien était associée à un risque accru de rechute, en particulier dans le groupe des patients ayant des ANCA anti-PR3. Aujourd'hui, les données de MAINRITSAN 3 vont dans le sens d'un traitement de 4 ans au total pour les vascularites à ANCA de type PR3 et MPO sévère initialement et en rechute et de 2 ans pour les vascularites à ANCA de type MPO sévère initialement en l'absence de rechute.

Chez les patients qui ont rechuté à plusieurs reprises, la durée du traitement d'entretien pourrait être prolongée, au-delà de 2 ans voire de manière plus prolongée, après discussion avec un centre de référence ou de compétence, en fonction de la balance bénéfique/risque (lymphopénie, hypogammaglobulinémie...) et des études en cours.

Enfin, chez les patients dialysés suite à une atteinte rénale de la vascularite, l'intérêt du traitement d'entretien est controversé. Un essai thérapeutique est actuellement en cours (essai MASTER-ANCA) pour évaluer la balance bénéfique-risque du traitement d'entretien dans cette population.

#### Utilisation des biosimilaires du rituximab en traitement d'induction ou d'entretien

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) indique que lorsque le produit de référence déjà commercialisé a obtenu son AMM pour plusieurs indications thérapeutiques, il faut que le produit biosimilaire démontre sa sécurité et son efficacité dans toutes les indications revendiquées, sans que le biosimilaire n'ait à suivre le développement complet du médicament princeps. Dans certains cas, l'extrapolation de la similitude thérapeutique montrée dans une indication à d'autres indications du produit de référence est acceptée si l'expérience clinique, la publication de données ou plus généralement le mécanisme d'action de la molécule le permettent. Les VAA répondent à cette dernière définition.

Les biosimilaires du rituximab peuvent ainsi être prescrits selon le même schéma que la molécule princeps au cours des VAA.

Il est important de rappeler qu'il existe des brochures d'informations destinées aux patients recevant des biosimilaires, afin de connaître les risques des biosimilaires du rituximab, en particulier celui lié au risque de leucoencéphalite multifocale progressive.

► **Traitement de la GEPA (anciennement appelée syndrome de Churg-Strauss)**

Il est recommandé d'adapter le traitement d'induction au score pronostique FFS 1996 (**Encadré 1**).

### Corticothérapie

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone, selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient (modalités dans l'**Encadré 7**).

Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués. On propose en France de suivre, en l'absence d'étude disponible, un schéma de décroissance de 12 à 18 mois dont les points de repère essentiels sont environ 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an d'équivalent prednisone.

Dans la mesure où les patients présentent fréquemment un asthme cortico-dépendant avant l'apparition de la GEPA, l'asthme réapparaît souvent lorsque la corticothérapie est diminuée au-dessous d'un seuil variable d'un patient à l'autre, généralement entre 5 et 10 mg/j d'équivalent prednisone. La dose seuil en-dessous de laquelle il faut reprendre une corticothérapie inhalée est en moyenne de 8 mg/jour, dans les différentes séries rapportées par le GFEV. Cependant, l'émergence des thérapies ciblées anti-IL-5 devrait probablement modifier la posologie de la corticothérapie d'entretien.

### Immunosuppresseurs

La stratégie thérapeutique au cours de la GEPA est orientée selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le FFS 1996, les formes systémiques avec un FFS=0 justifiant des corticoïdes seuls, et celles avec un FFS  $\geq 1$  justifiant une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. L'adaptation des protocoles thérapeutiques au FFS 1996 a permis aux patients ayant une forme sévère de GEPA recevant ainsi un traitement plus intensif d'avoir une survie qui redevient comparable à celle des patients sans facteur de mauvais pronostic.

#### Formes sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0)

Un traitement immunosuppresseur n'est pas justifié en première intention dans ces formes. Il n'est prescrit qu'aux patients dont la GEPA n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (non obtention de la rémission ou rechute de la vascularite), s'il est nécessaire d'obtenir une épargne cortisonique en cas de cortico-dépendance à plus de 7,5 à 10 mg/j d'équivalent prednisone (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables), ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.

Pour mémoire, l'essai prospectif randomisé contrôlé contre placebo CHUSPAN2 a récemment montré que l'ajout d'azathioprine dès que le diagnostic de GEPA sans facteur de mauvais pronostic a été posé, n'apportait aucun bénéfice aux patients en termes de rémission, de

rémission prolongée, de rechutes, d'exacerbation d'asthme ou rhino-sinusienne, ni d'épargne cortisonique.

Dans les situations où un traitement immunosuppresseur est indiqué en deuxième intention :

- En l'absence de signe de gravité (FFS=0), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour) (**Encadré 4**), ou sur le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) (**Encadré 5**), pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA. La prescription du mycophénolate mofétil dans la GEPA n'a pas été évaluée et requiert, au cas par cas, l'avis du centre de référence et/ou d'un centre de compétence.
- S'il apparaît des signes de gravité (FFS  $\geq 1$ ), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur le cyclophosphamide, selon les mêmes modalités que le traitement des formes avec facteur(s) de mauvais pronostic au diagnostic initial décrites ci-dessous.

Formes avec facteur(s) de mauvais pronostic (FFS  $\geq 1$ )

Un traitement immunosuppresseur, préférentiellement le cyclophosphamide, est justifié en première intention dans ces formes, en combinaison à la corticothérapie.

Il est administré sous forme de bolus IV :

- Toutes les 2 semaines pendant le premier mois (J1, J15, J29), puis toutes les 3 semaines jusqu'à obtention de la rémission, le plus souvent après 6 voire 9 bolus.
- A la dose de 500 mg à dose fixe chez les patients âgés de plus de 65 ans, jusqu'à la dose de 600 mg/m<sup>2</sup> puis 700 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale de 1200 mg), en fonction de l'âge et de la fonction rénale (**Encadré 6**).

En cas de maladie réfractaire aux traitements conventionnels, l'utilisation d'échanges plasmatiques pour contrôler la poussée inflammatoire et/ou d'autres thérapies doit faire l'objet d'une discussion avec un centre de référence ou un centre de compétence.

A l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de la vascularite à la recherche de signes d'activité est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active.

Après 6 bolus (3 mois et demi de traitement) :

- Si la rémission complète est obtenue, un traitement immunosuppresseur dit d'entretien, préférentiellement l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour, sans dépasser 200 mg/j) ou le méthotrexate (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée) sera prescrit en relai et débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi, pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA.
- Si la rémission est partielle, 3 bolus supplémentaires de cyclophosphamide seront effectués, selon le même schéma (1 bolus toutes les 3 semaines - total de 6 + 3 bolus). Une nouvelle évaluation de l'activité de la maladie sera réalisée à l'issue du 9<sup>ème</sup> bolus.
  - o Si la rémission complète est obtenue, un traitement d'entretien sera débuté (cf. ci-dessus).



- Si la rémission complète n'est pas obtenue, la forme orale de cyclophosphamide pourra être prescrite jusqu'à la rémission (à la dose de 2 mg/kg/jour sans dépasser 200 mg/j).
- L'utilisation d'autres médicaments, en particulier les thérapies ciblées ou biothérapies, n'a pas été évaluée chez un nombre suffisant de patients, pour pouvoir formuler des recommandations.

Le rituximab est actuellement à l'étude en traitement d'induction de la GEPA dans l'essai prospectif contrôlé REOVAS. Les seules données actuelles dont on dispose reposent sur des études rétrospectives qui ont suggéré que le rituximab pourrait avoir un intérêt en traitement d'induction de la GEPA, notamment des formes avec positivité des ANCA.

Le rituximab est aussi à l'étude en traitement d'entretien de la GEPA dans l'essai contrôlé MAINRITSEG. Les seules données actuelles dont on dispose reposent sur de courtes études rétrospectives qui ont suggéré que le rituximab pourrait avoir un intérêt en traitement d'entretien de la GEPA.

#### Asthme et manifestations mineures cortico-dépendantes

Grâce aux traitements de première intention (cf. supra), le contrôle de la vascularite est le plus souvent obtenu, mais il persiste dans au moins 50 % des cas un asthme résiduel ou quelques manifestations mineures (ORL, arthralgies, asthénie, éosinophilie modérée) qui peuvent nécessiter la poursuite d'une faible dose de corticoïdes oraux (entre 5 et 10 mg/j d'équivalent prednisone le plus souvent), alors que la vascularite n'est plus active.

Le traitement de l'asthme résiduel repose également sur une prise en charge pneumologique, la vérification de la bonne prise des médicaments anti-asthmatiques inhalés ( $\beta$ 2-agonistes de longue durée d'action et des corticoïdes inhalés, éventuellement adjonction d'anticholinergiques) et la prise en charge des comorbidités (reflux gastro-œsophagien avec des inhibiteurs de la pompe à protons, rhinosinusite chronique avec des lavages des fosses nasales et des corticoïdes par voie nasale...). La prescription d'inhibiteurs des leucotriènes, en cas d'allergie associée, peut se discuter dans le cadre d'une Réunion de Concertation Asthme (RCA).

L'intérêt des immunosuppresseurs « conventionnels » dans ce contexte est aujourd'hui remis en cause.

En cas de persistance d'un asthme cortico-dépendant malgré la trithérapie inhalée et le contrôle des comorbidités, la mise sous anti-IL-5 doit être envisagée après discussion en RCA.

Le mépolizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-IL-5, a été prescrit avec succès dans la GEPA dans le cadre d'études pilotes. Il a notamment permis de contrôler la maladie tout en permettant de diminuer la dose de corticoïdes en phase aiguë, mais avec un effet purement suspensif. Ce biomédicament (qui a l'AMM dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles) a fait l'objet d'une étude prospective randomisée, contrôlée contre placebo, ayant pour but dans la GEPA de prévenir les rechutes et de maintenir les malades en rémission. Les résultats de cette étude sont positifs pour les critères de jugement principal et secondaires, montrant que les malades sous mépolizumab à la dose sous-cutanée de 300 mg toutes les 4 semaines (soit 3 fois la dose indiquée dans l'asthme réfractaire qui est de 100 mg toutes les 4 semaines) rechutent moins et que la corticothérapie pouvait être diminuée. De nouvelles études

permettront de définir la place exacte du mépolizumab (dont sa posologie optimale) et d'autres médicaments anti-IL-5 dans le traitement de la GEPA. Il ne semble en revanche pas y avoir de place pour l'omalizumab, quel que soit le statut allergique, sur les données d'études rétrospectives observationnelles.

## 5.5.2 Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques

### ► Echanges plasmatiques thérapeutiques

Des échanges plasmatiques sont indiqués en association aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseur ou immunomodulateur en cas de PAN liée au VHB, selon le schéma suivant : échange de 60 mL/kg de plasma au cours de chaque séance avec substitution par de l'albumine à 4 ou 5 %, de préférence sur voie veineuse périphérique, 3 à 4 fois par semaine pendant 3 semaines, puis sevrage progressif (3 fois par semaine pendant 1 à 2 semaine(s), puis 2 fois par semaine pendant 2 semaines).

Au cours des vascularites associées aux ANCA, les échanges plasmatiques thérapeutiques (EPT) avaient démontré leur supériorité comparativement aux bolus de méthylprednisolone sur la survie rénale à 12 mois, mais pas sur la survie globale, chez les patients présentant au diagnostic une créatininémie supérieure à 500  $\mu\text{mol/L}$  dans l'essai MEPEX publié en 2007. Dans cette étude, il était réalisé 7 échanges plasmatiques (60 ml/kg) en 14 jours.

L'essai international PEXIVAS, dont les résultats ont été présentés en congrès et non encore publiés à ce jour, a inclus 704 patients et a voulu répondre à la question de l'intérêt des EPT dans une population de patients avec VAA se présentant avec une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et/ou une hémorragie intra-alvéolaire. Les patients étaient randomisés soit dans le bras échange plasmatique (7 échanges de 60 mL/kg sur 14 jours) soit dans le bras contrôle sans échange, puis recevaient des bolus de méthylprednisolone (1,5 à 3 grammes). Ils étaient ensuite randomisés une nouvelle fois soit dans un groupe corticoïdes à dose standard soit dans un groupe corticoïdes à une dose réduite d'environ 60 %. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des patients inclus avaient une insuffisance rénale, tandis que 27 % présentaient une hémorragie alvéolaire, dont 8-9% étaient sévères.

Le principal résultat préliminaire de cet essai concernant l'intérêt des EPT montre la survenue d'un décès et/ou d'une insuffisance rénale chronique terminale chez 28 % des patients du groupe EPT versus 31 % des patients sans EPT (hazard ratio 0,86 ; intervalle de confiance à 95% 0,65-1,13 ; p=0,27). Aucune des analyses en sous-groupes, ni l'analyse séparée de la mortalité ou de la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale ne retrouvaient de bénéfice significatif des EPT.

L'analyse des patients ayant une hémorragie alvéolaire sévère semble cependant montrer un signal en faveur des EPT, avec un risque relatif d'atteindre le critère primaire composite de jugement (décès et/ou insuffisance rénale chronique terminale) de 0,95 en l'absence d'hémorragie, 0,65 en présence d'une hémorragie modérée et 0,67 en présence d'une hémorragie sévère (différence non significative). Aussi, chez les patients ayant une hémorragie

alvéolaire sévère, dont la plupart avaient également une atteinte rénale, la mortalité semblait moindre dans le groupe EPT [11/31 (35 %) sans EPT versus 6/30 (20 %) dans le groupe EPT]. En définitive, les résultats préliminaires de l'essai PEXIVAS montrent l'absence de bénéfice des échanges plasmatiques thérapeutiques sur la mortalité et/ou la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale au cours des VAA.

Parmi les différents éléments à prendre en compte dans l'interprétation des résultats, notamment des sous-groupes il est important de noter que :

- Un essai randomisé contrôlé est conçu pour répondre à l'objectif principal de l'étude (qui était dans l'essai PEXIVAS ambitieux avec une réduction de 35 % du risque relatif du critère principal), et le niveau de preuve des résultats issus des analyses en sous-groupe est toujours inférieur à ceux pour l'objectif principal
- Contrairement à l'essai MEPEX, l'ensemble des patients ont reçu des bolus de méthylprednisolone et le recul moyen par rapport à l'intervention thérapeutique était de plusieurs années, ce qui peut peut-être expliquer certaines différences avec MEPEX
- Nous n'avons pour l'instant pas d'information concernant le mode de présentation de l'atteinte rénale (aiguë versus progressive) et le type d'atteinte histologique (présence de croissants, formes granulomateuses, séquelles fibreuses à l'admission, degré de nécrose tubulaire aiguë...), variables qui peuvent modifier grandement la réponse attendue aux EPT
- On ne peut exclure un possible biais d'inclusion ayant impacté le résultat de cet essai, les investigateurs ayant pu être hésitant à randomiser un patient dont le pronostic vital était mis en jeu, compte tenu des résultats antérieurs de l'essai MEPEX
- Il n'y a pas de données dans certaines formes cliniques sévères (vasculaires cérébrales, myocardites...)

Ainsi, même si l'utilisation des EPT doit désormais être réduite, on ne peut exclure leur intérêt chez certains patients, après discussion au cas par cas avec un centre de référence et/ou de compétence, en particulier :

- Chez les patients ayant une hémorragie alvéolaire sévère ;
- Chez les patients ayant une aggravation persistante de leur insuffisance rénale malgré le traitement conventionnel par corticoïdes associées au cyclophosphamide ou au rituximab ;
- Chez les 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).

Concernant les modalités de réalisation des EPT, la substitution du plasma par des amidons est contre-indiquée. La substitution par du plasma frais congelé (PFC) est indiquée dans les 48-72 heures encadrant une éventuelle biopsie (rénale ou hépatique) et/ou en cas d'hémorragie alvéolaire, afin de limiter les troubles de la coagulation induits par les échanges plasmatiques et/ou chez des patients âgés qui présentent une faible restauration de leurs facteurs de coagulation entre les séances.

L'immunoabsorption, qui est une autre technique d'aphérèse permettant l'adsorption des immunoglobulines sur une colonne de protéine A de staphylocoque, peut également être proposée dans cette indication. Le volume de plasma traité est habituellement de 100 mL/kg

par séance, sans nécessité de soluté de substitution. L'immunoabsorption est en cours d'étude dans les VAA (étude CINEVAS).

#### ► Immunoglobulines intra-veineuses

Les immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) à dose immunomodulatrice (2 g/kg/cure) peuvent exceptionnellement être prescrites en association aux autres traitements spécifiques chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA (y compris les formes sans ANCA) réfractaires aux traitements usuellement prescrits. Elles permettent parfois de passer un cap, lors d'une complication infectieuse, en association aux autres traitements spécifiques, chez des patients présentant une vascularite active.

Néanmoins, il y a actuellement en France et dans de nombreux pays une pénurie d'IgIV conduisant à réserver ce traitement aux malades qui ont une indication validée et des besoins prioritaires. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié des recommandations de prescription des IgIV en situation de tension d'approvisionnement, avec une hiérarchisation des indications. Dans ce contexte, les VAA en rechute ou résistantes ou intolérantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ne sont pas considérées comme prioritaires, et leur utilisation (hors AMM) doit obligatoirement être discutée avec un centre de référence et/ou de compétence.

L'utilisation d'immunoglobulines en immuno-substitution, à la dose de 0,4 à 0,5 g/kg/cure, est envisageable en cas de VAA ayant un déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants :

- Défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des IgG <4 g/L
- Associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation
- Après échec d'une antibiothérapie prophylactique par amoxicilline ou cotrimoxazole
- Après validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire

En cas d'indication des immunoglobulines à dose substitutive, leur administration peut être faite par voie intra-veineuse ou sous-cutanée.

#### ► Anticorps monoclonaux et autres biothérapies

Des anticorps monoclonaux et/ou autres biothérapies ciblant le TNF- $\alpha$  (essentiellement l'infliximab) ou le CTLA4 (essentiellement l'abatacept) ont été évalués dans un nombre limité de cas.

L'infliximab a fait l'objet d'une étude prospective pilote, l'essai RATRAP. Il peut être prescrit après discussion avec un centre de référence et/ou de compétence chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements validés comme le cyclophosphamide, le rituximab et le méthotrexate (vascularite réfractaire). Une autre molécule ciblant le TNF- $\alpha$ , l'éta nercept, n'a en revanche pas montré d'efficacité dans un essai randomisé contre placebo mené aux Etats-Unis (essai WGET), avec un profil de tolérance défavorable.

L'abatacept a fait l'objet d'une étude pilote non contrôlée, chez des patients réfractaires aux traitements conventionnels, suggérant un effet bénéfique. Une étude prospective randomisée et contrôlée est en cours.

Ces biomédicaments ne sont pas actuellement validés au cours des VNS. Leur prescription doit obligatoirement être discutée avec un centre de référence ou de compétence par le médecin prescripteur.

### 5.5.3 Traitement des rechutes et des formes réfractaires

Les patients qui présentent une rechute à l'issue du traitement de la première poussée de la vascularite doivent être traités, sauf contre-indication, soit selon le même schéma thérapeutique que celui employé en première ligne, soit avec du rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour 4 semaines consécutives. Dans l'étude RAVE, le rituximab a démontré une efficacité supérieure au cyclophosphamide pour induire la rémission chez les patients traités pour une rechute de la maladie. Ainsi, un ou une patiente ayant reçu du cyclophosphamide en traitement d'induction recevra de manière préférentielle du rituximab pour traiter la rechute.

Les formes réfractaires sont définies selon les recommandations de l'EULAR par :

- Une maladie active et évolutive ne répondant pas après 4 semaines de traitement conventionnel ;
- Une absence de réponse, définie comme une réduction  $\leq 50$  % du score d'activité de la vascularite (BVAS), après 6 semaines de traitement ;
- Une maladie chronique persistante définie comme la présence d'au moins un élément majeur ou trois éléments mineurs sur la liste des items des scores d'activité de la maladie (par exemple, BVAS ou BVAS / WG) après au moins 12 semaines de traitement.

Un avis auprès d'un centre de référence ou de compétence est nécessaire en cas de formes réfractaires, de même qu'en cas de :

- Rechute survenant au cours ou rapidement après le traitement de première ligne,
- Contre-indication aux immunosuppresseurs employés classiquement en première ligne (cyclophosphamide en particulier),
- Rechutes multiples,
- Discussion d'une alternative thérapeutique par immunoglobulines polyvalentes, échanges plasmatiques thérapeutiques, anticorps monoclonaux ou autres biomédicaments.

### 5.5.4 Traitements médicamenteux associés

#### ► Traitements associés à la corticothérapie prolongée

Les mesures classiques associées à la prescription d'une corticothérapie prolongée doivent être appliquées (règles hygiéno-diététiques, supplémentation en potassium, prévention de l'ostéoporose cortisonique, prescription éventuelle d'inhibiteurs de la pompe à protons en cas de fortes doses de corticoïdes et/ou d'antécédents d'ulcère...), selon les recommandations en vigueur (**Encadré 10**).

#### Encadré 10 – Régime alimentaire sous corticoïdes

Un régime strict sans sel et/ou sans sucre n'a pas démontré scientifiquement son intérêt pour lutter contre les effets secondaires de la corticothérapie.

##### **Ce qui est démontré**

Nécessité d'un apport suffisant en vitamine D et en calcium : 1 g de calcium et 800 UI de vitamine D par jour.

Limitation des apports caloriques globaux si l'on veut éviter ou limiter la prise de poids cortico-induite.

*Il est important de conseiller aux patients d'éviter de grignoter en dehors des repas.*

##### **Ce qui est souvent fait avec un niveau de preuve faible**

Un régime pauvre en sel est régulièrement préconisé. Il a pour but de limiter l'augmentation de la pression artérielle. La plupart des médecins s'accordent à dire qu'un régime sans sel strict peut s'avérer plus délétère que bénéfique, notamment chez la personne âgée ou lorsque les posologies sont inférieures à 15-20 mg/j d'équivalent prednisone.

Apport de potassium : aux fortes posologies (bolus, prednisone  $\geq 1$  mg/kg/j), et en cas de médicaments hypokaliémiants associés (avis néphrologique si DFG  $< 30$  ml/min), un apport peut être nécessaire.

##### **Ce qui ne repose sur aucune démonstration**

Un régime pauvre en sucres à index glycémique élevé afin de limiter le risque de diabète cortico-induit. Les autres facteurs de risque (dose, antécédents familiaux, obésité, âge) sont plus importants.

Un régime riche en protéines pour limiter la myopathie cortisonique. Il faut surtout recommander l'exercice physique.

*Au total une alimentation équilibrée et un exercice physique suffisant semble la meilleure prescription.*

La prévention de l'ostéoporose doit être systématiquement mise en place lors de l'instauration d'une corticothérapie pour plus de 3 mois, quelle que soit la dose. Les recommandations de Sociétés Savantes dont les Sociétés Françaises de Rhumatologie et de Médecine Interne peuvent être suivies.

Les mesures générales sont les suivantes :

- Ne pas utiliser de fortes doses de corticoïdes de façon excessivement prolongée,
- Rechercher, prévenir et/ou traiter :
  - o Les autres facteurs de risque d'ostéoporose,
  - o Le risque de chute,
  - o Une carence d'apport en calcium ou une carence en vitamine D. Les carences calciques peuvent être traitées par l'ajustement de l'alimentation et/ou par complément médicamenteux. L'apport en vitamine D doit être de 800 UI/jour ou d'une ampoule de 100 000 UI à administrer tous les 2 à 3 mois.

Une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) est indiquée, ainsi que la mesure de score FRAX (si patient de plus de 50 ans).

Les indications à un traitement anti-ostéoporotique sont les suivantes (une des situations suffit) :

- Antécédent de fracture après 50 ans
- T-score  $\leq -2,5$  au rachis ou au fémur
- Age  $\geq 70$  ans
- Corticothérapie prolongée et/ou à forte dose ( $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone pendant  $>3$  mois)
- Risque de fracture évalué selon le score FRAX supérieur au risque attendu pour l'âge

En cas d'ostéoporose sévère avec au moins 2 fractures vertébrales, le traitement par tériparatide (PTH 1-34), logique en raison de la diminution de la formation osseuse liée à la corticothérapie) est recommandé et remboursé pour une durée de 18 mois.

Le traitement par biphosphonates est systématiquement recommandé en prévention en cas de dose  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone prévue pour plus de 3 mois ou en cours depuis plus de 3 mois chez la femme ménopausée et l'homme de plus de 50 ans.

Le risédronate et l'acide zolédronique ont l'AMM et sont remboursés dans cette indication. Les doses doivent être adaptées en cas de réduction du débit de filtration glomérulaire et un avis spécialisé néphrologique doit être demandé en cas de DFG  $<30$  à  $40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (les biphosphonates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale avec un DFG  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour les formes orales et  $35$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour l'acide zolédronique). L'acide zolédronique trouve ici une place de choix compte tenu de son effet rémanent prolongé (jusqu'à 5 ans). Une seule perfusion IV possible à domicile couvrira donc toute la durée de la corticothérapie et évitera les problèmes d'observance fréquents avec les biphosphonates oraux surtout chez ces patients souvent poly-médicamentés. Il faudra s'assurer de l'état dentaire et prévenir le(la) patient(e) de la survenue de symptômes pseudo-grippaux 48 heures après la perfusion chez 30% des patients.

La prescription de biphosphonates est contre-indiquée chez la femme enceinte et un traitement par risédronate doit être privilégié chez les femmes en âge de procréer (en raison de son effet rémanent de moins d'un an).

S'il n'y a pas d'indication à un traitement par biphosphonates, une nouvelle ostéodensitométrie de suivi peut être réalisée à 2 ans de suivi pour réévaluer l'indication en cas de baisse de la masse osseuse.

#### ► Prévention des infections

La prévention des infections repose d'une part sur la mise en place des mesures prophylactiques médicamenteuses et de mise à jour des vaccinations (cf infra), et d'autre part sur une surveillance clinique et biologique régulière (et l'adaptation des doses d'immunosuppresseurs si besoin).

Concernant la prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci*, il n'existe pas de consensus international au cours des maladies auto-immunes. Elle se discute selon le terrain, le taux de lymphocytes et le type de traitement administré. On peut néanmoins recommander la prophylaxie :

- En cas de traitement par cyclophosphamide (traitement d'induction),
- En cas de traitement par rituximab (traitement d'induction et d'entretien),
- En cas de traitement par n'importe quel immunosuppresseur si les lymphocytes T CD4+ sont  $<300/\text{mm}^3$ .

Elle repose sur la prescription de :

- Triméthoprime 80 mg/jour + sulfaméthoxazole 400 mg/jour (ou triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg 3 fois par semaine, mais dont la tolérance est un peu moins bonne) ; la posologie doit être adaptée en cas d'altération de la fonction rénale.
- En cas d'allergie aux sulfamides ou si le patient prend du méthotrexate : d'aérosols de pentamidine (300 mg/dose) toutes les 3 ou 4 semaines ou par atovaquone par voie orale (1500 mg/j en 2 prises) (hors AMM).

Le triméthoprime + sulfaméthoxazole en traitement préventif doit être poursuivi jusqu'à la reconstitution lymphocytaire (par exemple de l'ordre de 6 mois après la dernière perfusion de rituximab d'entretien).

A noter qu'une étude rétrospective récente a montré qu'une prophylaxie par le cotrimoxazole réduisait également globalement le risque d'infections sévères au cours d'un traitement par le rituximab au cours des vascularites associées aux ANCA.

Chez les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec une personne tuberculeuse ou une tuberculose latente avérée (primo-infection), un traitement pour infection tuberculeuse latente (ITL) pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée (test à la tuberculine, radiographie de thorax, test immunologique de la détection de la production d'interféron gamma). Celle-ci repose sur une bithérapie (rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 4-5 mg/kg/j, en une prise quotidienne à jeun pendant 3 mois ; ou rifampicine 300 mg + isoniazide 150 mg, 2 cp/j en une seule prise quotidienne à jeun, pendant 3 mois). L'isoniazide seul à la dose de 4-5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication ou de toxicité de la rifampicine, ou chez les patients cirrhotiques. La posologie des corticoïdes doit être augmentée de 20-30 % en cas de prescription concomitante de rifampicine (induction enzymatique hépatique).

Chez les patients ayant eu un contact antérieur avec le VHB (population caractérisée par la positivité des anticorps anti-HBc), et à fortiori en cas d'hépatite B chronique, le risque de réactivation virale existe sous corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Une surveillance virologique et du bilan hépatique à 1 mois de la mise sous traitement puis tous les 3 mois est nécessaire, de même qu'un avis spécialisé en hépatologie pour discuter la mise en place d'un traitement pré-emptif.

En cas d'hypogammaglobulinémie induite sous immunosuppresseurs, la question de la mise en place d'une substitution par immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée est une problématique importante. Il est important de rappeler qu'aucune étude n'a démontré que la baisse des immunoglobulines était un facteur de risque infectieux chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA, notamment traitées par rituximab.

Il y a actuellement en France et dans de nombreux pays une pénurie d'IgIV conduisant à réserver ce traitement aux malades qui ont une indication validée et des besoins prioritaires. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié des recommandations de prescription des IgIV en situation de tension d'approvisionnement, avec une hiérarchisation des



indications ([http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Recommandations-d-utilisation-des-MDS-en-situation-de-tension-d-approvisionnement/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Recommandations-d-utilisation-des-MDS-en-situation-de-tension-d-approvisionnement/(offset)/1)).

Dans ce contexte, l'utilisation des IgIV à dose substitutive n'est envisageable qu'en cas de vascularite systémique ayant un déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants :

- Défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des IgG <4 g/L
- Associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation
- Après échec d'une antibiothérapie prophylactique par amoxicilline ou cotrimoxazole
- Après validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire

En cas d'indication aux immunoglobulines à dose substitutive, leur administration peut être faite par voie intra-veineuse ou sous-cutanée.

### ► Vaccinations

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible, dès le diagnostic d'une maladie auto-immune et au moins 15 jours avant la mise en route du traitement immunosuppresseur pour les vaccins vivants atténués.

Le risque de réactivation d'une maladie auto-immune ou inflammatoire après vaccination est un risque qui reste théorique et qui doit être mis en balance avec celui bien réel du risque d'infection ou de réactivation.

**Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** chez les personnes recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à une dose >10 mg/j d'équivalent prednisone ou sous forme de bolus.

Après l'arrêt des traitements, le délai minimum à respecter pour vacciner est de 3 mois (6 mois pour le rituximab).

La vaccination anti-grippale annuelle et la vaccination antipneumococcique sont hautement recommandées. Le Haut Conseil de la Santé Publique conseille en effet depuis 2012 de réaliser un schéma dit « prime-boost », associant la vaccination par le virus conjugué 13-valent (Prevenar®), suivie au moins 8 semaines plus tard par le vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax®).

L'évaluation de stratégies vaccinales antipneumococciques innovantes pour obtenir une meilleure immunogénicité sous rituximab est actuellement en cours d'évaluation dans un cadre protocolaire (essai PNEUMOVAS).

Enfin, les indications de la vaccination restent controversées chez les malades atteints de GEPA. Elle a été longtemps contre-indiquée en raison de poussées survenues après vaccination ou désensibilisation. Toutefois, le risque de maladies infectieuses graves chez des malades immunodéprimés plaide en faveur de la vaccination. Nous la recommandons donc chez ces patients, mais, par précaution, il est souhaitable d'éviter de réaliser ces vaccins chez les patients en poussée.

### ► Prévention de la stérilité et du risque tératogène

Certains immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide, présentent des risques d'induction de stérilité (gonadotoxicité) ou de tératogénicité imposant de respecter les précautions d'emplois des RCP. Une contraception efficace est nécessaire, avec en particulier le chlormadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline – Décapeptyl) qui peuvent être proposés pour la préservation de la fertilité féminine (hors AMM).

L'efficacité des analogues de la LHRH a été confirmée par deux essais randomisés contrôlés et une méta-analyse incluant 12 essais. Cependant, une autre étude a montré que l'effet protecteur des analogues de la GnRH sur la réserve ovarienne pourrait se limiter à 1 à 2 ans après une chimiothérapie et qu'il n'existerait plus 5 à 7 ans après l'arrêt du traitement. Ces données doivent être prises en compte pour la préservation de la fertilité des patientes les plus jeunes.

Le risque sur la fertilité au décours d'un traitement immunosuppresseur, en particulier par cyclophosphamide, dépend de la réserve ovarienne de la patiente qui dépend de son âge et qui peut être évaluée par le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH), qui est un bon marqueur quantitatif.

Le cyclophosphamide altère définitivement la réserve ovarienne de façon dose-, durée- et âge-dépendante. Alors que les jeunes filles pré-pubères apparaissent relativement protégées, le risque d'aménorrhée irréversible apparaît dès l'adolescence et augmente avec l'âge : 12 % en cas de traitement avant 25 ans, 27 % de 26 à 30 ans, 62 % à partir de 31 ans. La dose cumulée responsable d'une insuffisance ovarienne prématurée chez 50 % des femmes diminue avec l'âge : 20 g à 20 ans, 9 g à 30 ans et 5 g à 40 ans. L'aménorrhée survient environ 4 mois après le début du traitement.

Ainsi, en cas d'utilisation du cyclophosphamide, il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme. Chez la femme, il est souhaitable de prendre contact avec un centre de préservation de la fertilité pour envisager l'attitude la plus efficace selon le temps disponible : cryoconservation d'ovaire/ovocytes ou d'embryons, traitement par agoniste de la LHRH.

La meilleure prévention du risque de stérilité repose également aujourd'hui sur la prescription de rituximab à la place du cyclophosphamide chez les femmes en période d'activité génitale et chez les hommes souhaitant avoir des enfants et chez qui la cryopréservation de sperme n'est pas réalisable ou est un échec. Chez les patients devant recevoir du cyclophosphamide, la réduction de la durée de traitement et de la dose totale administrée est l'attitude recommandée.

### ► Risque de cancer

La prescription prolongée d'immunosuppresseurs est associée à une augmentation du risque de certains cancers, notamment le cancer de la vessie avec le cyclophosphamide, mais aussi de certains cancers de la peau et/ou certaines hémopathies malignes en particulier avec

l'azathioprine. Leur prévention repose notamment sur le suivi clinique régulier et prolongé des patients, l'évaluation périodique de l'adéquation des traitements prescrits, la prescription de Mesna (en l'absence d'allergie ou de contre-indication) lors de l'utilisation de cyclophosphamide, l'arrêt du tabac, et le dépistage des cancers cutanés et gynécologiques.

Il est possible que l'utilisation plus large du rituximab par rapport au cyclophosphamide conduise à une diminution du risque ultérieur de cancer.

#### ► Prévention du risque cardio-vasculaire

Après la première année de suivi, les complications cardio-vasculaires représentent la première cause de décès au cours des vascularites associées aux ANCA. De plus, il existe une athérosclérose infra-clinique accrue chez les patients atteints de VNS, comparativement à des témoins sélectionnés sur les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques. Aussi, le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs est augmenté d'un facteur 3 chez les patients atteints de VNS.

Les patients atteints de VNS doivent faire l'objet d'un dépistage approfondi et régulier des facteurs de risque cardio-vasculaire, afin d'adapter la prise en charge thérapeutique, selon les recommandations de bonne pratique habituelles.

Il est également important de rappeler que le principal facteur de risque d'événements cardio-vasculaires majeurs chez ces patients est la prise au long cours de corticoïdes à fortes doses, justifiant la baisse voire l'arrêt des corticoïdes le plus rapidement possible.

Chez les patients sans indication formelle à une prévention du risque cardio-vasculaire par hypolipémiants, l'intérêt d'un traitement par statines en prévention primaire des complications cardio-vasculaires est en cours d'évaluation dans un cadre protocolaire (essai STATVAS).

Dans l'attente des résultats de cet essai, les recommandations de la HAS sont à appliquer :

- En prévention primaire entre 40 et 65 ans, utilisation de l'outil européen SCORE (outil permettant une évaluation du risque de décès d'origine cardiovasculaire à 10 ans, qui tient compte du sexe, de l'âge, du tabagisme, du taux de cholestérol et de la tension artérielle). L'outil SCORE ne peut s'appliquer ni avant 40 ans ni après 65 ans.
- Conseils d'hygiène de vie : encourager à l'arrêt du tabac, prévenir l'exposition au tabac, décourager "fortement" la consommation d'alcool, prôner une alimentation adaptée pour participer à la réduction du risque cardiovasculaire et améliorer le profil lipidique, conseiller une activité physique pour lutter contre la sédentarité, pour aboutir à cumuler 30 minutes d'exercice plusieurs jours par semaine et au moins 150 minutes par semaine d'activité physique modérée.
- Chez le sujet âgé, il est recommandé de prendre en considération l'existence de facteurs de risque, de comorbidités, les effets indésirables potentiels, les bénéfices attendus du traitement, la présence d'une fragilité et le choix du patient.

### 5.5.5 Cas particuliers

#### ► Insuffisance rénale chronique

En cas de diminution du débit de filtration glomérulaire :

- Les doses des apports calciques et la prescription de vitamine D3 doivent être adaptées selon les recommandations KDIGO ([www.kidney.org/professionals/kdofi/guidelines](http://www.kidney.org/professionals/kdofi/guidelines)) ;
- Les biphosphonates doivent être prescrits avec prudence et sont contre-indiqués lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- Les doses de cyclophosphamide doivent être adaptées au débit de filtration glomérulaire (**Encadré 6**) ;
- L'utilisation du méthotrexate est déconseillée si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, et doit être prudente si le débit de filtration glomérulaire est compris entre 30 et 60 ml/min (**Encadré 5**) ;
- Un traitement néphroprotecteur doit être adjoint aux immunosuppresseurs (IEC, ARA2), associés à un ajustement du régime alimentaire et une prise en charge des conséquences métaboliques de l'insuffisance rénale chronique (cf PNDS Maladie Rénale Chronique de l'Adulte).

#### ► Grossesse

L'influence de la grossesse sur l'évolution des vascularites n'est pas parfaitement établie. La prise en charge thérapeutique en cas de survenue d'une vascularite chez une femme enceinte, ou en cas de grossesse survenant sous traitement ou au décours du traitement d'une vascularite impose le recours à un centre de compétence ou de référence pour discuter de l'attitude thérapeutique. Le lecteur peut aussi se référer au site web du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)).

#### ► Enfants

La prise en charge thérapeutique des enfants atteints de VNS impose le recours à un centre de référence et/ou de compétence à orientation pédiatrique (**Annexe 2**) pour discuter de l'attitude thérapeutique, qui peut différer de celle de l'adulte.

### 5.5.6 Autres traitements médicaux non spécifiques associés

Selon les cas, d'autres traitements médicamenteux pourront/devront être associés afin de contrôler des manifestations de la maladie et/ou celles liées aux traitements.

**Antalgiques classe I, II et/ou III** pour le traitement des douleurs et crises douloureuses, qui peuvent nécessiter des antalgiques de classe III.

**Anti-agrégants plaquettaires** en cas de terrain à risque cardio-vasculaire associé (sujets âgés, surpoids et/ou obésité, antécédents cardio-vasculaires, ischémie d'organe...) ou à titre symptomatique (ischémie distale, syndrome de Raynaud...) (hors AMM).

**Anti-allergiques (antihistaminiques)** si allergie et/ou asthme par voie générale et/ou locale (collyre, pommade...).

**Anti-asthmatiques** si nécessaire (GEPA).

**Antibiothérapie** ciblée en cas d'infection intercurrente ou en prévention de certaines infections opportunistes.

**Anticoagulants** en cas de thrombose artérielle et/ou veineuse (traitement curatif) ou en prévention des situations à risque, en particulier au cours des poussées de vascularites associées aux ANCA, chez des patients à risque (syndrome néphrotique, alitement...).

**Anti-dépresseurs** en cas de troubles de l'humeur.

**Anti-émétisants, anti-diarrhéiques, médicaments de la constipation** en cas de troubles digestifs induits et/ou aggravés par la maladie et/ou les traitements.

**Anti-hypertenseur(s)** en cas d'hypertension artérielle.

Anti-diabétiques oraux et/ou insulinothérapie en cas de diabète cortico-induit.

**Anti-épileptiques** en cas d'épilepsie (en évitant les molécules inductrices enzymatiques comme la carbamazépine).

**Anti-épileptiques et/ou antidépresseurs** (inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou tricycliques) en cas de douleurs neurogènes, dysesthésies, cénesthésies et/ou paresthésies.

**Collyres** pour humidification et lavage oculaire.

**Corticoïdes locaux par voie nasale** chez les patients atteints de GPA ou GEPA avec atteinte ORL.

**Dermocorticoïdes**, émoullissants et cicatrisants en cas de lésions cutanées ou muqueuses.

**Immunoglobulines à dose immuno-substitutive** en cas de vascularite systémique ayant un déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants :

- Défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des IgG <4 g/L
- Associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation
- Après validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire

**Immunoglobulines à dose immunomodulatrice** non recommandée, sauf exception après discussion auprès d'un centre de référence et/ou de compétence.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et/ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) à visée de néphroprotection en cas d'hypertension artérielle et/ou de protéinurie.

**Sérum physiologique** pour lavage et nettoyage abondant des fosses nasales chez les patients atteints de GPA ou GEPA avec atteinte ORL.

**Somnifères/hypnotiques** en cas de troubles du sommeil liés aux douleurs ou à la prise de corticoïdes.

**Statines** en cas de dyslipidémie non contrôlée par le régime ou de dyslipidémie sous-jacente ou d'autre facteur de risque cardiovasculaire pouvant augmenter le risque d'athérosclérose précoce et/ou de maladie cardio-vasculaire induite(s) par les corticoïdes. L'intérêt des statines en prévention primaire des complications cardio-vasculaires au cours des vascularites associées aux ANCA est en cours d'évaluation (essai STATVAS).

**Transfusions sanguines et supplémentation en fer, folates et vitamine B12** en cas d'anémie liée à la maladie et/ou aux traitements. La correction de l'anémie, en particulier chez le sujet âgé et/ou insuffisant rénal, peut aussi faire appel à l'érythropoïétine (EPO).

**Vaccination anti-grippale annuelle et anti-pneumococcique par prime-boost** (vaccin conjugué 13-valent suivis au moins 8 semaines plus tard par le vaccin polysaccharidique 23-valent) chez l'ensemble des patients atteints de VNS. La sécurité de la vaccination reste controversée en phase d'activité de la GEPA (avis nécessaire auprès d'un centre de référence et/ou de compétence). L'évaluation de stratégies vaccinales anti-pneumococciques innovantes pour obtenir une meilleure immunogénicité est en cours d'évaluation (essai PNEUMOVAS). Une injection de rappel par le vaccin polysaccharidique 23-valent est indiquée à 5 ans.

**Vitamines B1, B6, PP** peuvent éventuellement être prescrites en cas de neuropathie périphérique (hors AMM). Elles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

## **5.6 Traitements non pharmacologiques et prise en charge paramédicale associée**

**Chirurgie** le cas échéant (par exemple en cas de perforations digestives, pour amputation en cas d'ischémie de membre, chirurgie de sténoses trachéales et/ou bronchiques, pose de stimulateur cardiaque endocavitaire en cas de troubles de la conduction...). Une chirurgie plastique de reconstruction nasale peut être envisagée une fois une rémission durable obtenue et après un recul suffisant dont le délai minimal n'est pas défini.

Education thérapeutique

**Epuration extra-rénale en phase aiguë** en cas d'insuffisance rénale aiguë anurique et/ou avec critères d'hémodialyse en urgence.

**Epuration extra-rénale chronique** et suivi par un centre de transplantation rénale le cas échéant.

**Kinésithérapie, Médecine Physique et de Réadaptation (MPR)** à débiter précocement en cas d'atteinte(s) motrice(s) déficitaire(s).

**Oxygénothérapie et ventilation assistée** en cas d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique et/ou défaillance cardiaque.

**Prise en charge par un(e) diététicien(ne)** (si nécessaire et en fonction des traitements prescrits et de leurs conséquences possibles et/ou observées).

**Prise en charge par un(e) psychologue peut être nécessaire** dans le cadre du suivi habituellement proposé pour toutes les maladies chroniques.

**Radiologie vasculaire interventionnelle** en cas d'anévrismes rompus, de sténoses, ou en cas de complication de gestes invasifs (biopsies, pose de cathéter...).

**Ventilation mécanique non invasive ou après intubation orotrachéale** en cas de détresse respiratoire liée à une hémorragie alvéolaire ou à une pneumopathie par exemple.

Dans les circonstances liées à la maladie ou au traitement :

- Correction auditive,
- Correction oculaire,
- Infiltrations articulaires de corticoïdes,
- Orthèse ou attelle articulaire, en particulier attelle des releveurs du pied,
- Soins et/ou chirurgie de la cataracte cortico-induite,
- Orthoptie (rééducation des troubles de l'oculo-motricité),
- Orthophonie (rééducation des troubles de la parole et/ou cognitifs),
- Soins dentaires (infections, caries et pathologie de l'émail ou des gencives induites par la maladie ou par ses traitements (corticothérapie et/ou les immunosuppresseurs).

En cas d'évolution vers un polyhandicap, il pourra être nécessaire de prévoir des aménagements de la vie quotidienne (domicile, véhicule) et de prescrire des dispositifs médicaux (cannes anglaises, attelles de jour et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti-escarre, lit médicalisé, oxygène à domicile, chambre implantable, nécessaire de perfusion sur voie veineuse périphérique ou centrale, au lit du malade ou portable...), en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées (MDPH), centres spécialisés...), et de demander les aides adaptées :

- Reconnaissance et première demande auprès des MDPH
- Demande de reconnaissance travailleur handicapé (RQTH)
- Demande de carte de priorité et stationnement (CMI)
- Demande allocations d'AAH (patients de plus de 20 ans), AEEH patients de moins de 20 ans)
- Scolarisation (aménagement d'épreuve, orientation...)

- Prestation de compensation du handicap (PCH), aide humaine (ménagère)
- Réorientation professionnelle
- Ergothérapie

Pour les parents dont l'enfant est concerné par une VNS, un congé de présence parental peut être demandé.

Les associations de patients et les assistantes sociales peuvent orienter, conseiller et aider les patients dans leurs démarches.

## 6. Suivi

### 6.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont de :

- Dépister et traiter précocement les complications liées à la maladie ou au traitement durant la phase initiale ;
- Dépister et prendre en charge précocement et de façon adaptée les échecs du traitement et/ou les éventuelles rechutes ;
- Limiter, puis le cas échéant, dépister et prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie (ou aux traitements) ;
- Limiter, puis le cas échéant, dépister et traiter précocement les complications tardives liées aux traitements (ou à la maladie) (athérosclérose, maladies malignes, risque infectieux...);
- Evaluer les facteurs éventuels de mauvaise observance thérapeutique et les corriger ;
- Evaluer le retentissement psychologique, familial et scolaire et/ou socioprofessionnel de la maladie et en limiter les conséquences négatives.

Pour les patients en cours de traitement d'induction, les objectifs seront aussi de :

- Préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression),
- Limiter les risques liés aux traitements.

Pour les patients en cours de traitement d'entretien et au décours, les objectifs seront aussi de:

- Préciser l'évolution (maintien de la rémission) et adapter le traitement en conséquence (posologie et durée),
- Dépister et traiter précocement les rechutes,
- Dépister et prendre en charge les éventuels effets indésirables des traitements à moyen puis long terme,
- Assurer une prise en charge optimale des séquelles liées à la maladie et/ou aux traitements.

### 6.2 Professionnels impliqués



Le suivi des patients atteints de VNS est multidisciplinaire et coordonné par un médecin hospitalier en lien avec le médecin traitant et un centre de référence et/ou de compétence.

Il peut impliquer, en fonction du tableau clinique, différents professionnels, en particulier :

- Médecins hospitaliers (et libéraux éventuellement) : internistes, immunologistes cliniciens, rhumatologues, néphrologues, pneumologues, pédiatres, neurologues, ORL, hématologistes, gastro-entérologues, ophtalmologistes, gériatres, dermatologues... ;
- Autres spécialistes (hospitaliers ou libéraux) peuvent être amenés à intervenir, généralement à la demande des médecins sus-cités : gynécologues, obstétriciens, chirurgiens, cardiologues, rééducateurs, radiologues, biologistes, médecins de centre antidouleur si adapté ;
- Médecin généraliste ;
- Professions paramédicales : infirmiers(ères), diététiciens(ennes), orthophonistes, orthoptistes, kinésithérapeutes, psychologues, pédopsychologues, pédopsychiatres... ;
- Assistantes sociales ;
- Médecin du travail ;
- Médecin scolaire le cas échéant.

Le suivi pourra également impliquer les associations de patients.

## 6.3 Rythme et contenu du suivi

Des consultations et examens systématiques sont nécessaires dans le suivi des patients. En cas d'aggravation de la maladie, de complications ou d'effets indésirables liés aux traitements, des consultations auprès de médecins hospitaliers, libéraux et/ou du médecin traitant, et/ou des examens supplémentaires, peuvent être nécessaires.

### 6.3.1 Traitement d'induction

#### ► Examen clinique

Les examens cliniques de suivi sont identiques à l'évaluation initiale et sont réalisés par un médecin hospitalier du centre ayant pris en charge le(la) patient(e). Il est effectué lors de chaque perfusion en cas de traitement par cyclophosphamide ou rituximab par voie intra-veineuse ; à J0, J30 puis tous les 3 mois au minimum jusqu'à la rémission.

#### ► Examens paracliniques

Sont systématiques jusqu'à obtention de la rémission :

- Hémogramme y compris taux de plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé, glycémie, protéine C-réactive, bandelette

urinaire et mesure de la protéinurie et créatininurie sur échantillon en cas d'atteinte rénale : avant chaque perfusion en cas de traitement par cyclophosphamide ou rituximab par voie intra-veineuse ou tous les mois en cas d'autre traitement ;

- Albuminémie en cas d'atteinte rénale ou de dénutrition, calcémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, PAL) tous les mois ;
- ECBU, mesure du rapport protéinurie/créatininurie (en g/g équivalent à la protéinurie des 24h) tous les mois en cas d'atteinte rénale ;
- Contrôle des ANCA avec un test antigène-spécifique en cas de vascularite associée aux ANCA, à l'instauration du traitement d'entretien ;
- Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) tous les 6 mois ;
- Sous-populations lymphocytaires : dosage des lymphocytes T CD4+ (en cas de traitement par des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques) et B CD19+ (en cas de traitement par rituximab), tous les 6 mois.

En plus de ces examens, d'autres explorations sont indiquées lors du bilan effectué pour s'assurer que la rémission est obtenue :

- Contrôle des ANCA avec un test spécifique des antigènes en cas de vascularite associée aux ANCA ;
- Electrocardiogramme et examens radiologiques adaptés en fonction des localisations initiales ;
- Consultations spécialisées (ORL, ophtalmologie...) en fonction des localisations initiales ;
- Examens d'imagerie (scanner thoracique et des sinus notamment), selon les atteintes initiales, afin d'obtenir des images de référence à la rémission et pouvoir diagnostiquer une éventuelle rechute ultérieure ;
- Explorations fonctionnelles (EFR, EMG...) en fonction des localisations initiales.

Les scores d'activité de la maladie (BVAS version 3) peuvent aider à apprécier l'activité de la maladie si le patient est inclus dans un essai thérapeutique.

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires, sont adaptées durant la période de traitement d'induction :

- A l'état clinique du patient,
- A la sévérité et à l'évolution de la maladie sous traitement,
- Aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

### **6.3.2 Traitement d'entretien et suivi au long cours**

#### **► Examen clinique**

L'examen clinique de suivi durant la période de traitement d'entretien est réalisé par un médecin hospitalier du centre ayant pris en charge le(la) patient(e), de façon conjointe avec le médecin généraliste ou spécialiste d'organe (selon les manifestations cliniques concernées).

De manière générale, l'examen clinique est indiqué :

- Chez le patient traité :
  - o Tous les 3 à 6 mois,
  - o A chaque administration de traitement pour le rituximab ou lors de changement de posologie.
- Chez le patient sevré de ses traitements :
  - o Tous les 6 mois, pendant un minimum de 2 ans,
  - o Puis tous les ans, pendant un minimum de 5 à 10 ans, car la survenue de rechutes tardives invite à la prudence, en particulier en cas d'atteinte rénale initiale.

L'appréciation des séquelles liées à la maladie et aux traitements peut reposer dès le 3<sup>ème</sup> mois de traitement sur l'échelle VDI (Vasculitis Damage Index) pour les patients inclus dans un protocole de recherche (**Annexe 4**).

#### ► Examens paracliniques

Les examens suivants sont conseillés durant le suivi des patients sous traitement d'entretien :

- Hémogramme y compris taux de plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé, glycémie, protéine C-réactive, bandelette urinaire et mesure de la protéinurie et créatininurie sur échantillon en cas d'atteinte rénale, tous les 3 mois ;
- Albuminémie en cas d'atteinte rénale ou de dénutrition, calcémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, PAL) tous les 3 mois ;
- ECBU, mesure du rapport protéinurie/créatininurie (en g/g équivalent à la protéinurie des 24h) tous les 3 mois en cas d'atteinte rénale ;
- Contrôle des ANCA avec un test antigène-spécifique en cas de vascularite associée aux ANCA, tous les 3 à 6 mois, selon le contexte ;
- Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) tous les 6 mois ;
- Sous-populations lymphocytaires : dosage des lymphocytes T CD4+ (en cas de prescription d'immunosuppresseurs cytotoxiques) et B CD19+ (en cas de traitement par rituximab), tous les 6 mois.
- Examens radiologiques (scanner thoracique et des sinus), explorations physiologiques (explorations fonctionnelles respiratoires, électromyogramme, électrocardiogramme...) et consultations spécialisées (ORL, ophtalmologie...) en fonction des localisations initiales et des éventuelles complications liées à la maladie et/ou aux traitements : tous les 6 mois, puis tous les ans.

Les examens paracliniques sont indiqués :

- Chez le patient traité :
  - o Tous les 3 à 6 mois,
- Chez le patient sevré de ses traitements :
  - o Tous les 6 mois, pendant un minimum de 2 ans,
  - o Puis tous les ans, pendant un minimum de 5 à 10 ans, car la survenue de rechutes tardives invite à la prudence, en particulier en cas d'atteinte rénale

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires, sera cependant adaptée durant le traitement d'entretien et au décours en fonction :

- De l'état clinique du patient,
- De l'évolution de la maladie sous traitement puis après arrêt des traitements (risque de rechute),
- Des éventuelles séquelles liées à la maladie et/ou aux traitements, selon une périodicité dépendante du type de séquelles observées (fibrose pulmonaire, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale...),
- Aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

### 6.3.3 Dépistage des effets indésirables tardifs des traitements

La survenue parfois très tardive de certains effets indésirables potentiels des traitements employés (jusqu'à 20 ans après le diagnostic et le traitement de la maladie) impose une surveillance clinique régulière et prolongée, c'est à dire à vie, et des examens paracliniques réguliers et/ou orientés en fonction de l'apparition de signes cliniques.

Il s'agit en particulier des risques de cancer de la vessie associé à l'utilisation du cyclophosphamide, des myélodysplasies et d'hémopathie maligne associée à la prise prolongée des immunosuppresseurs, mais aussi, par exemple, des risques cardiovasculaires en partie liés à la corticothérapie prolongée.

#### ► Dépistage du cancer de la vessie

Les patients concernés sont ceux ayant reçu du cyclophosphamide, en particulier par voie orale. La prévention de ce risque est capitale (bonne hydratation, vidange complète de la vessie, prescription de Mesna...) (**Encadré 5**). Ces patients relèvent durant toute leur vie d'une surveillance clinique régulière simple et doivent avoir un bilan en cas d'hématurie macroscopique à la recherche d'un cancer urothélial, avant tout de la vessie. Avec l'utilisation du rituximab et la réduction des doses cumulées de cyclophosphamide, cette complication devrait n'être vue que de manière exceptionnelle dans les décennies à venir.

#### ► Dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes

Les patientes ayant reçu un traitement immunosuppresseur, en particulier par cyclophosphamide, devront avoir un frottis annuel. Le vaccin anti-papilloma virus humains (HPV) peut être proposé aux patientes (après avis auprès d'un centre de référence et/ou de compétence).

#### ► Dépistage des cancers cutanés

Une surveillance annuelle de la peau est également nécessaire afin de rechercher d'éventuels cancers cutanés favorisés par les immunosuppresseurs, avec recommandation d'un examen dermatologique avec examen cutané et muqueux une fois par an. Le rappel des mesures de photoprotection lors des consultations est également important.

#### **6.3.4 Aspect socio-professionnel, scolaire et renouvellement d'ALD**

Le retentissement socioprofessionnel de la maladie peut être important (seuls 40% des patients atteints de GPA ont continué ou repris leur activité professionnelle 3 ans après le diagnostic). Un reclassement professionnel ou une mise en invalidité peut donc être nécessaire. Un arrêt de travail est fréquemment indispensable durant les 6 premiers mois de traitement et peut, si besoin, être suivi d'un mi-temps thérapeutique.

Pour les enfants scolarisés ou en crèche, il est vivement recommandé d'établir un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) auprès du directeur de l'établissement.

En raison de la durée du traitement initial conventionnel (24 mois au minimum en moyenne) et des risques prolongés de rechute qui imposent une surveillance au long cours (pendant 10 ans au minimum), l'attribution de l'ALD pourra se faire par période de 5 ans renouvelable.

## ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI<sup>2</sup>R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES			
<b>Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)</b>	Lille, CHU	HACHULLA	Éric
<b>Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)</b>	Brest, CHU	DEVAUCHELLE-PENSEC	Valérie
<b>Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)</b>	Paris, AP-HP	AMOURA	Zahir
<b>Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)</b>	Martinique, CHU	DELIGNY	Christophe
<b>Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur)</b>	Paris, AP-HP	MOUTHON	Luc
<b>Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)</b>	Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP	MARIETTE	Xavier
<b>Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)</b>	Paris, AP-HP	CACOUB	Patrice
<b>Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)</b>	Paris, AP-HP	FARGE-BANCEL	Dominique
<b>Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)</b>	Strasbourg, CHRU	MARTIN	Thierry
<b>Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)</b>	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe
<b>Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)</b>	Paris, AP-HP	GRATEAU	Gilles

<b>Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)</b>	Paris, AP-HP	SAADOUN	David
<b>Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs PEDIATRIQUES</b>			
<b>Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site coordonnateur)</b>	Le Kremlin Bicêtre	KONÉ-PAUT	Isabelle
<b>Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)</b>	Montpellier, CHU	TOUITOU	Isabelle
<b>Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)</b>	Versailles, CH	HENTGEN	Véronique
<b>Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site coordonnateur)</b>	Paris, AP-HP	QUARTIER-DIT-MAIRE	Pierre
<b>Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)</b>	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
<b>Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)</b>	Paris, AP-HP	MEINZER	Ulrich
<b>Centres de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares ADULTES</b>			
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Angers, CHU	LAVIGNE	Christian
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Amiens, CHU	DUHAUT	Pierre
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Anney-Genevois, CH	BEREZNE	Alice
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Besançon, CHRU	MAGY-BERTRAND	Nadine
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Boulogne-sur-Mer, CHU	BATAILLE	Pierre

<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Caen, CHU	AOUBA	Achille
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Clermont-Ferrand, CHU	AUMAITRE	Olivier
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Colmar, CH	KIEFFER	Pierre
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Créteil, AP-HP	GODEAU	Bertrand
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Dijon, CHU	BONNOTTE	Bernard
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Tours, CHU	DIOT	Élisabeth
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Grenoble, CHU	BOUILLET	Laurence
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Guadeloupe, CHU	CORDEL	Nadège
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Ile de la Réunion, CHU	RAFFRAY	Loïc
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Limoges, CHU	FAUCHAIS	Anne-Laure
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Lyon, CHU	HOT	Arnaud
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Marseille, AP-HM	HARLE	Jean-Robert
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Montpellier, CHU	MOREL	Jacques
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Nancy, CHRU	WAHL	Denis
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Nantes, CHU	HAMIDOU	Mohamed
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Nice, CHU	FUZIBET	Jean-Gabriel



<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Paris, AP-HP	UZUNHAN	Yurdagul
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Paris, AP-HP	PAPO	Thomas
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Paris, GHDCSS	ZIZA	Jean-Marc
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Paris, AP-HP	KARRAS	Georges-Alexandre
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Paris, AP-HP	FAIN	Olivier
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Paris, AP-HP	MAHR	Alfred
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Saint-Denis, CH	LHOTE	François
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Reims, CHU	PENNAFORTE	Jean-Loup
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Rennes, CHU	JEGO	Patrick
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Rouen, CHU	LEVESQUE	Herve
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Saint-Étienne, CHU	CATHEBRAS	Pascal
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Toulouse, CHU	CHAUVEAU	Dominique
<b>Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares</b>	Valenciennes, CH	QUEMENEUR	Thomas
<b>Centres de compétence PEDIATRIQUES</b>			
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Amiens	DJEDDI	Djamal

<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Angers	PELLIER	Isabelle
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Belfort	LOHSE	Anne
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Besançon	BALLOT-SCHMIT	Claire
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Brest	DEVAUCHELLE	Valérie
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Grenoble	BARBIER	Catherine
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Marne-la-Vallée	AGBO-KPATI	Placide
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Marseille	JURQUET	Anne-Laure
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Montpellier	JEZIORSKI	Éric
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Nantes	LACROIX	Sylvie
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Orléans	TALMUD	Déborah
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Poitiers	SOLAU-GERVAIS	Élisabeth
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Rouen	GRALL-LEROSEY	Martine

<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Toulouse	PAJOT	Christine
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Villefranche-sur-Saône	REMY-PICCOLO	Vanessa
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Martinique	HATCHUEL	Yves
<b>Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE</b>	Paris, AP-HP	WIPFF	Julien
<b>Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA</b>	Grenoble	PAGNIER	Anne
<b>Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA</b>	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
<b>Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA</b>	Marseille	RETORNAZ	Karine
<b>Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA</b>	Toulouse	DECRAMER	Stéphane
<b>Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant</b>	Bordeaux	PILLET	Pascal
<b>Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant</b>	Caen	DESDOITS	Alexandra
<b>Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant</b>	Clermont-Ferrand	MERLIN	Étienne

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Dijon	BOTTOLLIER	Élodie
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Lille	REUMAUX	Héloïse
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nancy	LEMELLE	Irène
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Saint-Étienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence <b>CEREMAIA</b> et <b>RAISE</b> pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Strasbourg	TERZIC	Joëlle

<b>Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant</b>	Tours	HOARAU	Cyrille
--	-------	--------	---------



# ANNEXE 3 – SCORE D'ACTIVITE DES VASCULARITES – BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE VERSION 2003

## Annexe I – BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003

**TOTAL**

*Ne cocher que les manifestations témoignant d'une maladie active (les séquelles présentes depuis plus de 3 mois sont appréciées par le VDI). Si toutes les manifestations représentent une maladie chronique active, mais faiblement (smoldering/grumbling disease) et qu'il n'y a aucune manifestation nouvelle récente ou d'aggravation franche, cocher la case dans le coin en bas à droite. Les scores indiqués sont ceux pour une maladie active récemment / maladie faiblement active, « grumbling » (case du bas cochée). Ne faire que la somme d'une seule des colonnes.*

<b>1. Signes généraux</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 3 / 2)	<b>Oui</b>	<b>6. Signes cardiaques</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)	<b>Oui</b>
Myalgies	<input type="checkbox"/> 1 / 1		Disparition d'un pouls	<input type="checkbox"/> 4 / 1	
Arthralgies ou arthrites	<input type="checkbox"/> 1 / 1		Atteinte valvulaire	<input type="checkbox"/> 4 / 2	
Fièvre <input type="checkbox"/> 38°C	<input type="checkbox"/> 2 / 2		Péricardite	<input type="checkbox"/> 3 / 1	
Amaigrissement <input type="checkbox"/> 2 kg	<input type="checkbox"/> 2 / 2		Angor	<input type="checkbox"/> 4 / 2	
<b>2. Signes cutanés</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)		Cardiomyopathie	<input type="checkbox"/> 6 / 3	
Nécrose	<input type="checkbox"/> 2 / 1		Insuffisance cardiaque congestive	<input type="checkbox"/> 6 / 3	
Purpura	<input type="checkbox"/> 2 / 1		<b>7. Manifestations digestives</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 9 / 4)	
Ulcération(s)	<input type="checkbox"/> 4 / 1		Péritonite	<input type="checkbox"/> 9 / 3	
Gangrène	<input type="checkbox"/> 6 / 2		Diarrhée sanglante	<input type="checkbox"/> 9 / 3	
Autre(s) lésion(s) liée(s) à la vascularite	<input type="checkbox"/> 2 / 1		Douleur abdominale (angor digestif)	<input type="checkbox"/> 2 / 6	
<b>3. Atteintes muqueuses et oculaires</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)		<b>8. Signes rénaux</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 12 / 6)	
Ulcération buccale / granulome	<input type="checkbox"/> 2 / 1		HTA	<input type="checkbox"/> 4 / 1	
Ulcération génitale	<input type="checkbox"/> 1 / 1		Protéinurie > 1 +	<input type="checkbox"/> 4 / 2	
Inflammation lacrymale ou salivaire	<input type="checkbox"/> 4 / 2		Hématurie > 10 GR / champ	<input type="checkbox"/> 6 / 3	
Exophtalmie	<input type="checkbox"/> 4 / 2		Créatininémie 125–249 µmol/l	<input type="checkbox"/> 4 / 2	
Episclérite	<input type="checkbox"/> 2 / 1		Créatininémie 250–499 µmol/l	<input type="checkbox"/> 6 / 3	
Conjonctivite / blépharite / kératite	<input type="checkbox"/> 1 / 1		Créatininémie > 500 µmol/l	<input type="checkbox"/> 8 / 4	
Baisse progressive d'acuité visuelle / vue trouble	<input type="checkbox"/> 3 / 2		Augmentation de la Créatininémie > 30% ou diminution de la clairance de la créatinine > 25%	<input type="checkbox"/> 6 / -	
Baisse brutale d'acuité visuelle / cécité	<input type="checkbox"/> 6 / -		<b>9. Atteinte neurologique</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 9 / 6)	
Uvéite	<input type="checkbox"/> 6 / 2		Céphalées	<input type="checkbox"/> 1 / 1	
Vascularite rétinienne	<input type="checkbox"/> 6 / 2		Méningite	<input type="checkbox"/> 3 / 1	
Thrombose / hémorragie / exsudats rétinien			Confusion, trouble de la conscience	<input type="checkbox"/> 3 / 1	
<b>4. Signes ORL</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)		Convulsions (non liées à l'HTA)	<input type="checkbox"/> 9 / 3	
Epistaxis / croûtes nasales / ulcération ou granulome nasal	<input type="checkbox"/> 6 / 3		Atteinte médullaire (myélite)	<input type="checkbox"/> 9 / 3	
Sinusite	<input type="checkbox"/> 2 / 1		Accident vasculaire cérébral	<input type="checkbox"/> 9 / 3	
Sténose sous-glottique	<input type="checkbox"/> 6 / 3		Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s)	<input type="checkbox"/> 6 / 3	
Baisse d'audition de transmission (conduction)	<input type="checkbox"/> 3 / 1		Neuropathie périphérique sensitive	<input type="checkbox"/> 6 / 3	
Baisse d'audition de perception (sensorielle)	<input type="checkbox"/> 6 / 2		Neuropathie périphérique motrice	<input type="checkbox"/> 9 / 3	
<b>5. Signes pulmonaires</b>	<input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)		<b>10. Autre atteinte spécifique</b>	<input type="checkbox"/>	
Wheezing / sibilants	<input type="checkbox"/> 2 / 1		Préciser : .....		
Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s)	<input type="checkbox"/> 3 / -		.....		
Epanchement pleural	<input type="checkbox"/> 4 / 2		.....		
Infiltrat pulmonaire radiologique	<input type="checkbox"/> 4 / 2		.....		
Sténose endobronchique	<input type="checkbox"/> 4 / 2				
Hémorragie intra-alvéolaire	<input type="checkbox"/> 6 / 4				
Détresse respiratoire	<input type="checkbox"/> 6 / 4				

COCHER CETTE CASE SI **TOUTES** LES  
ATTEINTES NOTEES SONT ANCIENNES ET  
PERSISTANTES, et non récentes ou aggravées

# ANNEXE 4 – SCORE DE SEQUELLES – VASCULITIS DAMAGE INDEX

## SIGNES MUSCULO-ARTICULAIRES

- Atrophie ou faiblesse
- Arthrite érosive
- Fracture ostéoporotique
- Ostéonécrose aseptique
- Ostéomyélite

## SIGNES CUTANEO-MUQUEUX

- Alopécie
- Ulcère(s) cutané(s)
- Ulcération(s) buccale(s)

## SIGNES OPHTHALMOLOGIQUES

- Cataracte
- Atteinte ou atrophie rétinienne
- Baisse d'acuité visuelle / diplopie
- Cécité monoculaire
- Cécité binoculaire
- Destruction orbitaire

## SIGNES ORL

- Perte d'audition
- Obstruction, croûtes, écoulement nasal
- Effondrement/perforation de cloison nasale
- Sinusite chronique
- Destruction osseuse
- Sténose sous-glottique non opérée
- Sténose sous-glottique opérée

## SIGNES PULMONAIRES

- HTAP
- Fibrose pulmonaire/excavations
- Infarctus pulmonaire
- Fibrose pleurale
- Asthme chronique
- Insuffisance respiratoire chronique
- Anomalies aux EFR

## SIGNES CARDIOVASCULAIRES

- Angor ou pontage
- Infarctus du myocarde
- Cardiomyopathie
- Insuffisance cardiaque
- Atteinte valvulaire
- Péricardite-péricardectomie
- HTA PA Diastolique > 95 mmHg et/ou traitée

## SIGNES VASCULAIRES PERIPHERIQUES

- Abolition d'un pouls
- Sténose d'un gros vaisseau
- Claudication artérielle
- Phlébite compliqué

## SIGNES DIGESTIFS

- Infarctus/résection intestinale
- Claudication digestive-mésentérique
- Pancréatite > 3 mois
- Péritonite chronique
- Sténose oesophagienne

## REINS

- Diminution de clairance > 50%
- Protéinurie > 0.5g/jour
- Insuffisance rénale chronique
- Dialyse

## SYSTEME NERVEUX

- Trouble cognitif majeur ou psychose
- Comitialité
- Accident vasculaire cérébral
- Atteinte de nerf crânien
- Neuropathie périphérique
- Myélite transverse

## AUTRES SEQUELLES

- Ménopause
- Cancer
- Cystite/néoplasie de vessie liée au cyclophosp
- Décrire

TOTAL =  (= nombres de cases cochées)



# **ANNEXE 5 – LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS NÉCESSAIRES AU SUIVI ET AU TRAITEMENT DE L'ALD 21 VASCULARITES NECROSANTES SYSTEMIQUES**

Fondement réglementaire

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R.161-71 du code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L.322-3 du code de la sécurité sociale qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré et, l'article L324-1 du même code qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe, entre le médecin traitant et le médecin conseil de la sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de Santé formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L.324-1 pour lesquelles la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L.322-3.

Ces recommandations portent le cas échéant sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations. La liste des actes et prestations qui suit pour les VNS cible ainsi l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade en ALD, lors d'un suivi ambulatoire. Elle doit servir de base aux protocoles de soins pour les patients en ALD, en sachant que certaines situations particulières de complications faisant l'objet d'hospitalisation peuvent être à l'origine d'actes et de soins non listés ici.

En cas d'aggravation de la maladie, de complications ou d'effets indésirables liés aux traitements, des consultations auprès de médecins hospitaliers, libéraux et/ou du médecin traitant, et/ou des examens supplémentaires, peuvent en effet être nécessaires.

## Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
<b>Recours systématique</b>	
Médecins du centre de référence et/ou de compétence, groupe I - maladies systémiques et auto-immunes rares - vascularites nécrosantes : internistes, rhumatologues, pneumologues, pédiatres, néphrologues.	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi
Médecin hospitalier d'un centre non labellisé, correspondant identifié du centre de référence et/ou de compétence, groupe I - maladies systémiques et auto-immunes rares - vascularites nécrosantes : internistes, rhumatologues, pneumologues, pédiatres, néphrologues.	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi
Médecin traitant	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi
Radiologue	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi
Biologiste	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi
Infirmiers, infirmières	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi
Aide-soignant	Prise en charge thérapeutique et suivi (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la réglementation sauf dans le cadre des rémunérations forfaitaires des services de soins infirmiers à domicile)
<b>Recours en cas de nécessité</b>	
Tout autre spécialiste d'une complication de la maladie et/ou des traitements	En cas d'atteinte spécifique (par ex. ORL, ophtalmologique, cardiaque, neurologique, gériatre, dermatologique...) - Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi
Anatomopathologiste	En cas de biopsie d'organe ou tissu
Dentiste, stomatologiste	Atteinte spécifique (gingivite) et complications des traitements
Gynécologue	Prévention des risques liés aux traitements et suivi d'une grossesse à risque
Médecin de médecine physique et de réadaptation	Rééducation en cas de besoin
Diététicien(ne)	Prise en charge thérapeutique et suivi (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Kinésithérapeute	Évaluation initiale (testing), prise en charge thérapeutique et suivi
Orthoptiste, Orthophoniste	Rééducation en cas de besoin
Ergothérapeute	Prise en charge thérapeutique et suivi (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Psychologue	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Professionnels de santé impliqués dans le bilan adapté en cas de facteur de risque cardiovasculaire	Se reporter à l'ALD 3, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, chapitre « contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires ».

## Information et éducation thérapeutique des patients

L'information et l'éducation thérapeutique représentent une dimension importante de l'activité des divers professionnels de santé. Ceux-ci doivent veiller à l'implication du patient (et de ses proches) : information sur sa maladie et les traitements, adaptation du mode de vie...

L'information doit porter sur :

- les vascularites, leurs symptômes, en précisant les signes d'alarme d'une éventuelle poussée qui doivent conduire à une consultation.
- les traitements prescrits, les effets indésirables possibles des traitements.
- la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles de la maladie et/ou des traitements et leurs résultats.

Ces actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des malades ou par une éducation de groupe. Ces actions peuvent exister aujourd'hui mais sans que leur prise en charge soit toujours prévue. Une contractualisation globale autour de l'intervention des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'actes.

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération et la diffusion de l'information entre les patients, ainsi qu'avec les administrations médico-sociales, les caisses d'assurance maladie et les soignants.

## Biologie

Examens	Situations particulières
Mise en évidence d'ANCA (IF et ELISA, voire immuno-capture)	Contribue au diagnostic et à préciser le type de VNS lors de l'évaluation initiale. Utilité dans le suivi.
NFS y compris plaquettes	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
TCA, TP, fibrinogène	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
C Reactive Protein (CRP)	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
Protides totaux	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
Electrophorèse des protéines sériques	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
Immunofixation des protéines sériques	En cas d'hyper- ou hypogammaglobulinémie détectée à l'électrophorèse des protéines sériques
Bilan hépatique (SGOT, SGPT, $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale)	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
Ionogramme sanguin, créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire par MDRD ou CKD-Epi, glycémie, calcémie, phosphorémie	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
Dosage des CPK, LDH	Bilan pré-thérapeutique
Recherche urinaire de : protéinurie, hématurie, leucocyturie, nitrites	Tous les patients : évaluation initiale, et suivi au moyen de bandelettes urinaires (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
ECBU, rapport protéinurie/créatininurie ou protéinurie des 24 heures	Tous les patients : évaluation initiale, et suivi au moyen de bandelettes urinaires
Dosage des folates, de la ferritine, de la vitamine B12	En cas d'anomalie évocatrice de l'hémogramme lors de l'évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
Anticorps antinucléaires, Ac dirigés contre les Ag nucléaires solubles, Ac anti-ADN, facteur rhumatoïde, Ac anti-CCP, Ac anti-membrane basale glomérulaire cryoglobulinémie, CH50, C3, C4	Confirmation diagnostique selon les signes d'appel cliniques, diagnostic différentiel
Troponine Ic	Bilan pré-thérapeutique et en cas de besoin chez les patients ayant des signes cardiaques
Peptide natriurétique de type B (BNP)	Bilan pré-thérapeutique et en cas de besoin chez les patients ayant des signes cardiaques
Sérologies VIH (PCR si positif), VHB (Ag HBs ; Ac anti HBe et ADN viral si sérologie positive ou douteuse), VHC (ARN viral si sérologie positive ou douteuse)	Diagnostic et bilan pré thérapeutique Selon le contexte, d'autres sérologies virales peuvent être demandées ainsi que d'autres explorations bactériologiques ou fongiques
Surveillance biologique des traitements de la vascularite, en respect de l'AMM	Corticoïdes : kaliémie, calcémie, phosphorémie, glycémie à jeun... (se reporter à l'ALD 8 diabète le cas échéant), recherche d'une dyslipidémie Immunosuppresseurs : NFS y compris plaquettes, Anticoagulants
Bilan biologique adapté en cas de facteur de risque cardiovasculaire	Se reporter à l'ALD 3 : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, chapitre « contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires ».
Analyse du liquide céphalo-rachidien	En cas de manifestations neuro-méningées
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i> par écouvillonnage nasal	Bilan pré-thérapeutique en cas de GPA et suivi

## Actes techniques

Actes	Situations particulières
Biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint	Diagnostic de certitude lors de l'évaluation initiale puis durant le traitement et le suivi en cas de doute sur une éventuelle rechute.
Radiographie thoracique	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas d'évènement intercurrent, ou de signe d'appel clinique
TDM du thorax	En cas de signe clinique ou d'anomalie à la radio de thorax, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent,
TDM ORL (des sinus)	En cas de signe clinique ou d'anomalie à la radio ou au TDM de thorax, et en cas d'évènement intercurrent.
TDM abdomino-pelvien	En cas de signe clinique ou d'anomalie à l'échographie digestive, et en cas d'évènement intercurrent.
Endoscopie digestive	En cas de signe d'appel clinique, à visée diagnostique
Artériographie coelio-mésentérique et/ou rénale	En cas de signe clinique digestif et/ou rénal, en particulier si une PAN est suspectée, et en cas d'évènement intercurrent.
Audiogramme	Chez les patients ayant des signes ORL.
Ostéodensitométrie	Chez les patients sous corticoïdes
TDM et/ou IRM cérébrale et/ou médullaire (avec exploration vasculaire)	Chez les patients ayant des signes neurologiques.
Electroencéphalogramme	Chez les patients ayant des signes neurologiques.
Artériographie cérébrale	Chez les patients ayant des signes neurologiques, en complément des autres explorations neurologiques.
EMG	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi chez les patients ayant des symptômes évocateurs de neuropathie périphérique.
ECG de repos	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent.
Echocardiographie avec doppler	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent, en particulier chez les patients ayant des signes cardiaques ou pulmonaires.
Echographie vasculaire avec doppler	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas d'évènement intercurrent, ou en cas de besoin chez les patients ayant des signes cardiaques ou neuro-vasculaires. Suivi des complications potentielles de la corticothérapie prolongée (athérosclérose prématurée).
IRM cardiaque	Bilan pré-thérapeutique et suivi, en cas de besoin chez les patients ayant des signes cardiaques
Scintigraphie au thallium	Bilan pré-thérapeutique et suivi, en cas de besoin chez les patients ayant des signes cardiaques
Explorations fonctionnelles respiratoires	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent, en particulier chez les patients ayant des signes cardiaques ou pulmonaires.
Fibroskopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire	Évaluation initiale et en cas de besoin Lavage broncho-alvéolaire pour détection et quantification d'une hémorragie alvéolaire et pour le diagnostic d'infections.
Echanges plasmatiques	Selon indication en association aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs
Capillaroscopie	En cas de syndrome de Raynaud ou de troubles vaso-moteurs des extrémités

## Traitements

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
Corticoïdes injectables (méthylprednisolone pour les bolus IV), prednisone orale	Traitement d'induction et d'entretien
Immunosuppresseurs : cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil	Traitement d'induction et d'entretien Cyclophosphamide : AMM pour la GPA. Azathioprine : AMM pour toutes les VNS (à l'exception des maladies virales). Méthotrexate : hors AMM Mycophénolate mofétil : hors AMM
Rituximab	Traitement d'induction et d'entretien AMM pour le traitement d'induction de la rémission et le traitement d'entretien des patients adultes atteints de GPA et la PAM
Autres immunosuppresseurs ou biomédicaments : infliximab, abatacept, immunoglobulines polyvalentes	Hors AMM, en cas de maladie réfractaire aux traitements conventionnels pour l'infliximab, l'abatacept et les immunoglobulines intra-veineuses
Autres traitements spécifiques immunosuppresseurs (ciclosporine, leflunomide)	Traitement d'exception de certaines formes de la maladie, après avis impératif auprès d'un centre de référence et/ou de compétence et/ou dans le cadre de protocole de recherche
Anti-viraux : interféron, interféron pégylé, entécavir, ténofovir, lamivudine...	Traitements des formes de PAN liée à une infection par le virus de l'hépatite B (se reporter à la LAP de l'ALD 6, hépatite chronique B) En traitement pré-emptif des réactivations virales B après avis hépatologique
Sulfaméthoxazole/triméthoprime (cotrimoxazole)	Prévention des infections à <i>Pneumocystis jiroveci</i> chez les malades sous cyclophosphamide et prévention des rechutes dans la GPA
Atovaquone	En prévention des infections à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (en cas d'allergie ou intolérance au sulfaméthoxazole/triméthoprime et d'impossibilité ou contre-indication aux aérosols de pentamidine) (hors AMM)
Aérosols de pentamidine	En prévention des infections à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (en cas d'allergie ou intolérance au sulfaméthoxazole/triméthoprime)
Test à la tuberculine (5 unités) ou Quantiferon	En cas de contagé tuberculeux et bilan pré-thérapeutique
Rifampicine, isoniazide	En prévention de la tuberculose chez les patients ayant des antécédents de tuberculose, ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux
Mupirocine pommade	Discuté en cas d'atteinte ORL au cours de la GPA (avec portage de staphylocoque doré documenté au moins à une reprise)
Sérum physiologique	En lavage abondant des fosses nasales si besoin (prestations dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Collyres pour humidification et lavage oculaire	Pour applications oculaires en cas de besoin (prestations dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Antalgiques niveau I, II, III	En cas de douleurs
Benzodiazépines, neuroleptiques (chlorpromazine), antidépresseur, certains antiépileptiques	En cas de troubles de l'humeur liés à la maladie et/ou aux traitements. En cas de douleurs neurogènes, cénesthésies, paresthésies et/ou dysesthésies (hors AMM pour les benzodiazépines et neuroleptiques).
Hypnotiques	En cas de troubles du sommeil liés aux douleurs ou à la prise de corticoïdes
Anti-épileptiques	En cas d'épilepsie.
Anti-asthmatiques	Chez les patients ayant ou ayant eu une GEPA. Se reporter à la LAP de l'ALD 14, insuffisance respiratoire chronique grave secondaire à un asthme.
Anticoagulants	En cas de thrombose artérielle et/ou veineuse (traitement curatif) et traitement préventif des situations à risque, en particulier au cours des poussées de la GPA et des vascularites associées aux ANCA.

<b>Prévention et traitement des facteurs de risque cardiovasculaire associés : traitements</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antihypertenseur(s)</li> <li>- antidiabétique(s)</li> <li>- hypolipémiant(s)</li> <li>- antiagrégant(s) plaquettaire(s)</li> </ul>	Se référer à la LAP « contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire » (dans ALD 3 : artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)) et à la LAP de l'ALD 8 diabète
<b>Vasodilatateur(s)</b>	Ischémie distale et/ou syndrome de Raynaud - seul le naftidrofuryl a été évalués comme ayant un SMR <sup>1</sup> suffisant (qualifié de faible) dans l'AOMI, (insuffisant dans les autres indications).
<b>Anti-agrégants plaquettaires</b>	Ischémie distale ou maladie cardio-vasculaire
<b>Prévention et traitement des effets indésirables des médicaments prescrits au cours des vascularites</b>	Corticothérapie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Supplémentation calcique et vitamine D, biphosphonates en prévention et en traitement de l'ostéoporose.</li> <li>▪ Supplémentation en potassium</li> <li>▪ Inhibiteurs de la pompe à protons, pansements gastriques pris à distance de la corticothérapie (hors AMM en prévention primaire)</li> <li>▪ Hypnotiques/somnifères/ antidépresseurs, anxiolytiques</li> <li>▪ Traitement du glaucome</li> </ul> Cyclophosphamide : Mesna en prévention de la toxicité vésicale Immunosuppresseurs : prévention de la stérilité, contraception, prévention du risque tératogène induit par certains immunosuppresseurs [prescription d'oestro-progestatifs, d'analogues de la LH-RH (hors AMM)]
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons, pansements gastriques</b>	Traitement des ulcérations gastriques, gastrites et/ou reflux gastro-œsophagien liés à la maladie ; prévention de l'ulcère de stress (hors AMM)
<b>Vaccination anti-pneumococcique, anti-grippale</b>	Tous les patients. Les indications de la vaccination restent controversées chez les malades atteints de GEPA. Elle a été longtemps contre-indiquée en raison de poussées survenues après vaccination ou désensibilisation. Toutefois, le risque de maladies infectieuses graves chez des malades immunodéprimés plaide en faveur de la vaccination.
<b>Vitamines B1, B6, PP</b>	En cas de neuropathie périphérique (hors AMM)
<b>Anti-histaminiques</b>	Si allergie et/ou asthme, par voie générale et/ou locale (collyre, pommade...)
<b>Acide folique ou folinique</b>	En cas de carence et/ou d'anémie En cas de prescription de méthotrexate (10 à 15 mg/semaine)
<b>Supplémentation en fer, folates et autres vitamines</b>	En cas de carence et/ou d'anémie (vitamines : prestations dont le remboursement n'est pas prévu par la législation, sauf vitamine B12 et folates)
<b>Antiémétisants, anti-diarrhéiques, laxatifs</b>	En cas de troubles digestifs induits et/ou aggravés par la maladie et/ou les traitements
<b>Dermocorticoïdes, crèmes et préparations hydratantes et cicatrisantes</b>	En cas de lésions cutanées ou muqueuses (prestations dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
<b>Transfusions globulaires et/ou érythropoïétine</b>	En cas d'anémie liée à la maladie et/ou aux traitements
<b>IgIV à dose immuno-substitutive</b>	En cas de déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des IgG &lt;4 g/L</li> </ul>

	- Associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation Après validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire
--	--

## Autres traitements (non pharmacologiques)

Dispositifs et/ou chirurgie	Situations particulières
Chirurgie	Le cas échéant en fonction des atteintes liées à la maladie (perforations digestives, sténoses trachéales, chirurgie valvulaire et/ou vasculaire, transplantation rénale, chirurgie reconstructrice du nez, chirurgie urologique, ...) et/ou aux traitements (cataracte cortico-induite, ostéonécrose, fracture ...)
Radiologie vasculaire interventionnelle	En cas de sténose ou anévrisme rompu et/ou menaçant accessible à un geste endovasculaire, complication de gestes invasifs
Correction auditive (prothèse)	Troubles auditifs en rapport avec l'affection
Correction oculaire	Troubles oculaires en rapport avec l'affection et son traitement
Oxygénothérapie et ventilation assistée	Insuffisance respiratoire chronique
Ventilation non invasive ou prothèse de dilatation endotrachéale	Insuffisance respiratoire (aiguë essentiellement) et/ou sténose des voies aériennes supérieures en rapport avec l'affection
Alimentation entérale et/ou suppléments hypercaloriques	En cas d'altération sévère de l'état général et amaigrissement
Cryopréservation d'ovaire (bandelettes ovariennes), de gamètes ou d'embryons	En cas de prescription de traitement immunosuppresseur potentiellement source de stérilité, hypofertilité et/ou tératogénicité irréversible (Cryopréservation d'ovaire hors nomenclature)
Dialyse rénale (hémodialyse et/ou dialyse péritonéale)	En cas d'insuffisance rénale sévère aiguë et/ou chronique
Pace-maker/stimulateur cardiaque endocavitaire (et/ou plus rarement défibrillateur implantable)	En cas de troubles de la conduction et/ou du rythme
Tout autre dispositif adapté au handicap ou à l'invalidité : Cannes anglaises, corsets, attelles de jour et/ou de nuit, orthèses, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas et coussins anti-escarre, réhausseur de siège de toilettes, lit médicalisé, sonde naso-gastrique ou de gastrostomie	Si besoin, en fonction du handicap ou de l'invalidité (rehausseur de siège de toilettes : hors Liste des Produits et Prestations)



## BIBLIOGRAPHIE

Auzary C, Huong DT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Piette JC. Pregnancy in patients with Wegener's granulomatosis: report of five cases in three women. *Ann Rheum Dis*. oct 2000;59(10):800-4.

Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. oct 2004;93(4):398-401.

Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(12):2338-50.

Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2004;51(1):83-91.

Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum*. août 1990;33(8):1068-73.

Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. nov 2017;13(11):683-92.

Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced

osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. déc 2014;81(6):493-501.

Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(8):1521-37.

Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum*. août 1990;33(8):1108-13.

CASAL MOURA M, Mira M, Massat A, Thompson G, Berti A, Baquir M, et al. 291. EFFICACY OF RITUXIMAB AND PLASMA EXCHANGE IN ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS WITH SEVERE RENAL DISEASE. This Artic Publ Distrib Terms Oxf Univ Press Stand J Publ Model [https://academic.oup.com/journals/pages/openaccess/funder/policies/chorus/standard-publication-model](https://academic.oup.com/journals/pages/openaccess/funder/policies/chorus/standard-publication/academic-oup-com-journals-pages-open-access-funder-policies-chorus-standard-publication-model) [Internet]. mars 2019;Volume 58 Issue Supplement\_2. Disponible sur: [https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/Supplement\\_2/kez063.015/5421863](https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/Supplement_2/kez063.015/5421863)

Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla É, et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2013;42(10):1317-30.

Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a

multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1143-9.

Chironi G, Pagnoux C, Simon A, Pasquinelli-Balice M, Del-Pino M, Gariépy J, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart Br Card Soc.* janv 2007;93(1):96-9.

Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc.* août 1977;52(8):477-84.

Clowse MEB, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA, Vasculitis Clinical Research Consortium. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res.* août 2013;65(8):1370-4.

Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 15 mai 2007;57(4):686-93.

Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn J-E, Cohen-Aubart F, Martin T, et al. Intravenous Immunoglobulin as an Immunomodulating Agent in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: A French Nationwide Study of Ninety-Two Patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* mars 2016;68(3):702-12.

Csernok E. ANCA testing: the current stage and perspectives. *Clin Exp Nephrol.* oct 2013;17(5):615-8.

Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CGM, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a

multicentre study. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2004;43(2):174-80.

Dayoan ES, Dimen LL, Boylen CT. Successful treatment of Wegener's granulomatosis during pregnancy: a case report and review of the medical literature. *Chest.* mars 1998;113(3):836-8.

De Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nölle B, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum.* déc 1996;39(12):2052-61.

De Groot K, Harper L, Jayne DRW, 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.* 19 mai 2009;150(10):670-80.

De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* août 2005;52(8):2461-9.

De Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilia J, Détrée F, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2011;29(1 Suppl 64):S63-71.

El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research*

on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 1999;29(4):775-83.

Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* févr 1997;40(2):371-80.

Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* janv 1983;98(1):76-85.

Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med.* 2 août 1979;301(5):235-8.

Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):488-94.

Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum.* août 1990;33(8):1135-6.

Gallagher H, Kwan JTC, Jayne DRW. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 2002;39(1):42-7.

Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol.* déc 1997;36(12):1290-7.

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.* mars 2001;44(3):666-75.

Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol JASN.* avr 2015;26(4):976-85.

Généreau T, Lortholary O, Leclercq P, Grenet D, Tubéry M, Sicard D, et al. Treatment of systemic vasculitis with cyclophosphamide and steroids: daily oral low-dose cyclophosphamide administration after failure of a pulse intravenous high-dose regimen in four patients. *Br J Rheumatol.* oct 1994;33(10):959-62.

Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B, Lhote F, Jarrousse B, Callard P. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, Meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148(3):198-204.

Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* janv 1999;78(1):26-37.

Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* déc 1997;40(12):2187-98.

Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* mars 1999;42(3):421-30.

Guillevin L, Guittard T, Bletry O, Godeau P, Rosenthal P. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating

factors in 43 cases. *Lung*. 1987;165(3):165-72.

Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 1995;74(5):238-53.

Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Génereau T, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum*. nov 1995;38(11):1638-45.

Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. janv 1996;75(1):17-28.

Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Fain O. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years. *Ann Med Interne (Paris)*. 1992;143(6):405-16.

Guillevin L, Lhote F, Leon A, Fauvelle F, Vivitski L, Trepo C. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. *J Rheumatol*. févr 1993;20(2):289-98.

Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, Deblois P, Rossi F, Levallois D, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis*. mai 1994;53(5):334-7.

Guillevin L, Mahr A, Cohen P, Larroche C, Queyrel V, Loustaud-Ratti V, et al. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 15 juin 2004;51(3):482-7.

Guillevin L, Rosser J, Cacoub P, Mousson C, Jarrousse B. Methylprednisolone in the treatment of Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis. *APMIS Suppl*. 1990;19:52-3.

Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arène J-P, Mouthon L, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2003;49(1):93-100.

Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 2005;84(5):313-22.

Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 6 nov 2014;371(19):1771-80.

Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. janv 2011;90(1):19-27.

Han F, Liu G, Zhang X, Li X, He Q, He X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol*. 2011;33(2):185-92.

Harber MA, Tso A, Taheri S, Tuck SM, Burns A. Wegener's granulomatosis in pregnancy-the therapeutic dilemma. *Nephrol Dial*

Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. juill 1999;14(7):1789-91.

Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):955-60.

Haubitz M, Ehlerding C, Kamino K, Koch KM, Brunkhorst R. Reduced gonadal toxicity after i.v. cyclophosphamide administration in patients with nonmalignant diseases. *Clin Nephrol.* janv 1998;49(1):19-23.

Haubitz M, Schellong S, Göbel 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.* oct 1998;41(10):1835-44.

Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* mai 2007;66(5):605-17.

Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* janv 2004;5(1):25-35.

Henegar C, Pagnoux C, Puéchal X, Zucker J-D, Bar-Hen A, Le Guern V, et al. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides. *Arthritis Rheum.* mai 2008;58(5):1528-38.

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.* 1 déc 2010;304(21):2381-8.

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 15 mars 1992;116(6):488-98.

Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum.* nov 1992;35(11):1322-9.

Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis.* nov 2010;69(11):1934-9.

Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* janv 2011;63(1):257-66.

Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* avr 2008;23(4):1307-12.

Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum.* août 1990;33(8):1065-7.

Huong DL thi, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol.* déc 2002;29(12):2571-6.

Jayne DR, Lockwood CM. Pooled intravenous immunoglobulin in the management of systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol.* 1993;336:469-72.

Jayne D. How to induce remission in primary systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2005;19(2):293-305.

Jayne DRW. Conventional treatment and outcome of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:SII110-115.

Jayne DRW, 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 JASN.* juill 2007;18(7):2180-8.

Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 3 juill 2003;349(1):36-44.

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.* févr 1994;37(2):187-92.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* janv 2013;65(1):1-11.

Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* mars 2019;78(3):399-405.

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-

associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):211-20.

Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K de, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* oct 2017;76(10):1662-8.

Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2010;125(6):1336-43.

Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* déc 2003;42(6):1149-53.

Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C, Cohen P, Daugas E, Mouthon L, et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2012;30(1 Suppl 70):S77-82.

Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* oct 2018;77(10):1440-7.

Laforêt P, Eymard B. [Exercise-intolerance and exercise-induced rhabdomyolysis: etiology and diagnosis]. *Rev Neurol (Paris).* févr 2004;160(2):217-23.

Lane SE, Watts R, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* août 2005;7(4):270-5.

Langford CA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies should not be used to guide treatment in Wegener's granulomatosis.

Clin Exp Rheumatol. 2004;22(6 Suppl 36):S3-6.

Langford CA, Klippel JH, Balow JE, James SP, Sneller MC. Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. *Ann Intern Med.* 1 juill 1998;129(1):49-58.

Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum.* déc 1999;42(12):2666-73.

Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis.* juill 2014;73(7):1376-9.

Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med.* 15 avr 2003;114(6):463-9.

Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 15 avr 2004;51(2):278-83.

Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum.* mai 2011;63(5):1435-45.

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.* août 1990;33(8):1101-7.

Leib ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med.* déc 1979;67(6):941-7.

Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* août 1990;33(8):1088-93.

Luisiri P, Lance NJ, Curran JJ. Wegener's granulomatosis in pregnancy. *Arthritis Rheum.* juill 1997;40(7):1354-60.

Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians.* nov 1994;87(11):671-8.

Luqmani RA, Pathare S, Kwok-Fai TL. How to diagnose and treat secondary forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2005;19(2):321-36.

Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 19 juill 2012;367(3):214-23.

Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2004;51(1):92-9.

Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study

of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* janv 2008;58(1):308-17.

Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* août 1990;33(8):1094-100.

Millet A, Martin KR, Bonnefoy F, Saas P, Mocek J, Alkan M, et al. Proteinase 3 on apoptotic cells disrupts immune silencing in autoimmune vasculitis. *J Clin Invest.* 2 nov 2015;125(11):4107-21.

Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* sept 2013;65(9):2441-9.

Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 6 sept 2011;155(5):341-3.

Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol.* sept 2004;31(9):1763-7.

Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatol Oxf Engl.* mai 2011;50(5):953-61.

Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 25 déc 2008;359(26):2790-803.

Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2015;67(4):1117-27.

Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* févr 2010;62(2):616-26.

Pauzner R, Mayan H, Hershko E, Alcalay M, Farfel Z. Exacerbation of Wegener's granulomatosis during pregnancy: report of a case with tracheal stenosis and literature review. *J Rheumatol.* juin 1994;21(6):1153-6.

Priori R, Tomassini M, Magrini L, Conti F, Valesini G. Churg-Strauss syndrome during pregnancy after steroid withdrawal. *Lancet Lond Engl.* 14 nov 1998;352(9140):1599-600.

Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quéméneur T, Néel A, Agard C, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(11):2175-86.

Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Lifermann F, Geffray L, Quéméneur T, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatol Oxf Engl.* 5 mai 2019;



Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa J-J, Kyndt X, et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. mars 2016;68(3):690-701.

Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* févr 2008;58(2):586-94.

Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum.* avr 2010;62(4):1186-97.

Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* oct 2004;17(4):770-82, table of contents.

Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* juin 2013;43:60-9.

Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Bienvenu B, et al. Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev.* févr 2014;13(2):197-205.

Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-

associated vasculitis. *N Engl J Med.* 1 août 2013;369(5):417-27.

Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 4 juill 1996;335(1):16-20.

Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1 janv 1994;120(1):12-7.

Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum.* avr 2001;44(4):912-20.

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.* 15 juill 2010;363(3):221-32.

Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.* août 2003;48(8):2299-309.

Sugimoto T, Deji N, Kume S, Osawa N, Sakaguchi M, Isshiki K, et al. Pulmonary-renal syndrome, diffuse pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis, associated with Wegener's granulomatosis effectively treated with early plasma exchange therapy. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2007;46(1):49-53.

Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. A model to predict cardiovascular events in patients

with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res.* avr 2011;63(4):588-96.

Terrier B, Chironi G, Pagnoux C, Cohen P, Puéchal X, Simon A, et al. Factors associated with major cardiovascular events in patients with systemic necrotizing vasculitides: results of a longterm followup study. *J Rheumatol.* avr 2014;41(4):723-9.

Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1150-6.

Van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):1064-9.

Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* août 2013;84(2):397-402.

Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* févr 2001;60(2):170-2.

Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis.* déc 2001;60(12):1156-7.

Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest.* mars 2000;117(3):708-13.

Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab

or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 18 2017;376(20):1921-32.

Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 27 janv 2005;352(4):351-61.

Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, Kobayashi M, Takahashi H, et al. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy: lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apheresis.* déc 2005;20(4):244-51.

From the Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles, 1981. *JAMA.* 2 oct 1996;276(13):1020-2.