



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE

VASCULARITES NÉCROSANTES SYSTÉMIQUES

Protocole national de diagnostic et de soins

Novembre 2007

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

| | |
|--|----|
| Liste des abréviations | 5 |
| Synthèse médecin généraliste | 7 |
| Introduction | 12 |
| 1. Évaluation initiale | 13 |
| 2. Prise en charge thérapeutique | 17 |
| 3. Suivi | 36 |
| Annexe 1. Références | 42 |
| Annexe 2. Groupes d'experts du PNDS | 50 |
| Annexe 3. Score pronostique FFS – <i>Five factor score</i> | 52 |
| Annexe 4. Liste alphabétique des associations de patients et liens utiles | 53 |
| Annexe 5. Schémas de prescription et de décroissance des corticoïdes en Europe et aux États-Unis | 55 |
| Annexe 6. Adaptation des doses de cyclophosphamide en fonction de l'âge et de la fonction rénale et précautions d'emploi | 56 |
| Annexe 7. Adaptation des doses et précautions d'emploi de l'azathioprine | 58 |
| Annexe 8. Adaptation des doses et précaution d'emploi du méthotrexate | 60 |
| Annexe 9. Adaptation des doses et précautions d'emploi du mycophénolate mofétil | 61 |

Mise à jour des PNDS/ALD

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les vascularites nécrosantes systémiques a été élaboré par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de santé (HAS), en application des dispositions du Plan national des maladies rares 2005 – 2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la Liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an, et est disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

| | |
|-----------|--|
| AFSSAPS | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé |
| ALAT | Alanine aminotransférase |
| ALD | Affection de longue durée |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| ANAES | Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé |
| ANCA | Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles |
| AOMI | Artériopathie oblitérante des membres inférieurs |
| ARA2 | Antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 |
| ASAT | Aspartate amino-transférase |
| BVAS | <i>Birmingham vasculitis activity score</i> |
| BVAS-WG | <i>Birmingham vasculitis activity score – Wegener's granulomatosis</i> |
| CPK | Créatine Phospho Kinase |
| CRP | <i>C Reactive Protein</i> (protéine C-réactive) |
| DFG | Débit de filtration glomérulaire |
| DHOS | Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins |
| ECBU | Examen cyto bactériologique des urines |
| ECG | Électrocardiogramme |
| EEG | Électroencéphalogramme |
| EFR | Explorations fonctionnelles respiratoires |
| ELISA | <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> |
| EMG | Électromyogramme |
| EPP | Électrophorèse des protéines |
| EUVAS | <i>European vasculitis study group</i> |
| FFS | <i>Five factor score</i> |
| GB | Globules blancs |
| GFEV | Groupe français d'étude des vascularites |
| GGT (γGT) | Gamma glutamyl-transférase |
| GR | Globules rouges |
| GW | Granulomatose de Wegener |
| HAS | Haute Autorité de santé |
| IEC | Inhibiteur de l'enzyme de conversion |

| | |
|------|--|
| IF | Immunofluorescence |
| IgIV | Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IV | Intraveineux |
| LAP | Liste des actes et prestations |
| LBA | Lavage broncho-alvéolaire |
| LDH | Lactate deshydrogénase |
| PAM | Polyangéite microscopique |
| MPO | Myéloperoxidase |
| ORL | Oto-rhino-laryngologiste ou oto-rhino-laryngologique |
| PAL | Phosphatases alcalines |
| PAN | Périartérite noueuse |
| PFC | Plasma frais congelé |
| PNDS | Protocole national de diagnostic et de soins |
| PR3 | Protéinase 3 |
| PTT | Protocoles thérapeutiques temporaires |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| SCS | Syndrome de Churg et Strauss |
| SMR | Service médical rendu |
| SMX | Sulfaméthoxazole |
| TCA | Temps de Céphaline + Activateur |
| TDM | Tomodensitométrie (scanner) |
| TEP | Tomographie par émission de positons |
| TMP | Triméthoprime |
| TNF | <i>Tumor necrosis factor</i> |
| TP | Temps de prothrombine |
| VDI | <i>Vasculitis damage index</i> |
| VHB | Virus de l'hépatite B |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| VNS | Vascularite nécrosante systémique |

Synthèse médecin généraliste

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – vascularites nécrosantes systémiques disponible sur le site de la Haute Autorité de santé www.has-sante.fr/.

Les vascularites nécrosantes systémiques (VNS) constituent 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 :

- la périartérite noueuse (PAN) ;
- les vascularites associées à la présence d'autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : granulomatose de Wegener, syndrome de Churg et Strauss et polyangéite microscopique.

Évaluation initiale

Les vascularites nécrosantes systémiques sont des maladies hétérogènes : leur prise en charge nécessite une évaluation multidisciplinaire adaptée à chaque patient, et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- le centre de référence du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares et/ou les centres de compétences ;
- les spécialistes impliqués selon les localisations cliniques ;
- le médecin traitant.

Les objectifs du bilan d'évaluation initiale sont :

- d'identifier les signes cliniques initiaux devant faire évoquer le diagnostic de VNS ;
- de confirmer le diagnostic ;
- d'écarter les diagnostics différentiels ;
- de préciser la gravité de la maladie ;
- de fournir les indications 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, myalgies, fièvre, etc.), d'autres plus évocateurs (multinévrite,

purpura nécrotique, insuffisance rénale avec hématurie microscopique, rhinite croûteuse, asthme rebelle, etc.), ainsi que d'arguments biologiques (syndrome inflammatoire, hyperéosinophilie, etc.).

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de lésions histologiques de vascularite nécrosante sur la biopsie d'un organe et/ou 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 est retenu sur la combinaison des signes cliniques et d'arguments biologiques et immunologiques, comme la détection d'ANCA, et/ou radiologiques (mise en évidence de microanévrismes artériels à l'angiographie).

Le diagnostic de certitude est réalisé en coopération avec un centre de référence du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares ou un centre de compétences (liste des centres disponible sur le site de la DHOS – www.sante.gouv.fr – ou du GFEV – www.vascularites.org).

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un patient atteint de VNS est multidisciplinaire, et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares et/ou un centre de compétences et ses correspondants de différentes spécialités, avec l'aide de différentes professions paramédicales.

Les objectifs sont :

- d'obtenir la rémission et 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 du moins de maintenir une qualité de vie la meilleure possible ;
- de maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou de permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou professionnelle.

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

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 ;
- le traitement des vascularites associées aux ANCA : granulomatose de Wegener, syndrome de Churg et Strauss, polyangéite microscopique.

Le traitement des patients atteints de VNS doit être discuté impérativement avec les médecins d'un centre de référence et/ou de compétences.

Le traitement de ces vascularites repose sur des combinaisons variables de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, 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 notamment).

On distingue habituellement une première phase de traitement d'induction/d'attaque qui vise à mettre la maladie en rémission (contrôle de la maladie), d'environ 3 à 6 mois, puis une phase de traitement d'entretien durant 12 à 24 mois, pour consolider la rémission et limiter le risque de rechute, qui reste cependant possible, même plusieurs années après la rémission et l'arrêt des traitements.

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

- de traitements non spécifiques (antalgiques, antihypertenseurs, etc.) en fonction des signes cliniques ;
- des traitements préventifs de certaines complications des traitements ;
- d'échanges plasmatiques en cas de glomérulonéphrite extracapillaire (avec insuffisance rénale grave et/ou créatinine > 500 µmol/l) ;
- de séances d'épuration extrarénale ;
- d'interventions chirurgicales (en cas de perforations digestives, etc.).

Grossesse

La prise en charge d'une grossesse chez les femmes jeunes ayant une VNS doit être effectuée directement avec un centre de référence du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares et/ou un centre de compétences.

Enfants

La prise en charge des enfants atteints de VNS doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, à vocation pédiatrique (pour les arthrites juvéniles, Hôpital Necker – Enfants malades, Paris ; ou pour les syndromes auto-inflammatoires, Service de pédiatrie générale, Hôpital Bicêtre, Paris), et/ou un centre de compétences, et le centre de référence de l'hôpital Cochin, Paris, à vocation adulte, et/ou les centres de compétences associés.

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 puis maintien de la rémission) ;
- 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 et socioprofessionnelles.

Ce suivi est multidisciplinaire et coordonné par un médecin hospitalier, en lien avec le médecin généraliste, un centre de référence et/ou de compétences, 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 traite les pathologies intercurrentes en relation avec les vascularites nécrosantes systémiques et leurs traitements, en collaboration étroite avec le médecin du centre de référence et/ou de compétences.

La possibilité d'une rechute doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques présentes lors du diagnostic ou devant l'apparition d'autres signes pouvant témoigner d'une nouvelle atteinte. L'augmentation du titre ou la réapparition d'ANCA, pour les patients atteints de vascularite nécrosante systémique ANCA-positif au diagnostic, n'est pas un signe de rechute, mais impose une surveillance plus rapprochée, avec consultation auprès du centre de compétences et/ou de référence.

La pertinence (ou la nécessité) du maintien de l'ALD est évaluée tous les 5 ans en concertation avec les centres de référence et/ou de compétences.

Informations utiles

- PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de santé: www.has-sante.fr/ , rubrique ALD
- Groupe français d'étude des vascularites (GFEV) : www.vascularites.org
- Informations générales : www.orphanet.net/ (rubrique Vascularites systémiques [terme générique])
- Association de patients : <http://asso.orpha.net/WIV/>

Introduction

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 susceptible d'être admis en ALD au titre de l'ALD 21 : périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive. Ce PNDS est limité aux vascularites nécrosantes systémiques, plus particulièrement à la périartérite noueuse (PAN) et aux vascularites nécrosantes associées à la présence d'autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), notamment granulomatose de Wegener (GW), syndrome de Churg et Strauss (SCS), et polyangéite microscopique (PAM). Les autres vascularites primitives, nécrosantes ou non, feront l'objet d'un ou plusieurs autres PNDS (artérite giganto-cellulaire, artérite de Takayasu, maladie de Kawasaki, purpura rhumatoïde, vascularites cryoglobulinémiques, vascularites cutanées leucocytoclasique ou angéite de Zeek), de même que les vascularites nécrosantes secondaires qui peuvent compliquer la polyarthrite rhumatoïde (ALD 22), le syndrome de Gougerot-Sjögren (ALD 31) ou d'autres maladies systémiques (ALD 21 ou 31 par exemple).

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée, 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, etc.

Ce protocole ne revendique pas l'exhaustivité des conduites possibles de prise en charge, et ne se substitue pas à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Il établit cependant les modalités essentielles de la prise en charge d'un patient atteint de vascularite nécrosante systémique.

Méthode

Ce PNDS a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS¹. Après une analyse critique de la littérature internationale (*Annexe 1*), le PNDS a été discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui a coté chacune des propositions énoncées (*Annexe 2*). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire. Par ailleurs,

¹ Méthode d'élaboration du Protocole national de diagnostic et de soins et de la Liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare, 2006.

les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

1. Évaluation initiale

1.1 Objectifs

- savoir identifier les premiers signes de vascularite nécrosante systémique ;
- se donner les moyens de confirmer le diagnostic de la vascularite nécrosante systémique ;
- se donner les moyens d'écarter les diagnostics différentiels ;
- préciser la gravité de la maladie : type d'organes atteints et degrés respectifs d'atteinte ;
- fournir des indications permettant de guider le choix des traitements (évaluation des comorbidités susceptibles d'influencer le pronostic ou la tolérance des traitements, etc.).

1.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant une vascularite nécrosante systémique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence des vascularites nécrosantes systémiques ou le centre de compétences du réseau :

- les médecins de diverses spécialités peuvent être impliqués, en particulier les internistes, immunologistes cliniciens, rhumatologues, néphrologues, pneumologues, mais aussi, en fonction du tableau clinique, les pédiatres, neurologues, hématologistes, gastro-entérologues, ophtalmologistes, ORL, dermatologues, cardiologues, gériatres, radiologues, etc. ;
- le médecin traitant ;
- les professions médicales et paramédicales intervenant dans la réalisation du bilan initial (biologistes, anatomopathologistes, radiologues ; infirmiers(ères), kinésithérapeutes) ;
- les réanimateurs et les urgentistes.

1.3 Démarche diagnostique et évaluation de la gravité

1.3.1 Confirmation du diagnostic

Les premiers symptômes des vascularites sont souvent non spécifiques, et c'est leur association qui doit amener à suspecter le diagnostic (arthralgies, myalgies, amaigrissement, fièvre puis multinévrite, purpura, hématurie microscopique, etc.).

La confirmation diagnostique repose avant tout sur la biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint.

Toutefois, dans certains cas, un contexte clinique très évocateur associé à des anomalies radiologiques et/ou biologiques peuvent être considérés comme suffisants pour retenir un diagnostic de vascularite en l'absence de preuve histologique : par exemple, la présence de C-ANCA en immunofluorescence (IF), confirmée par technique ELISA et de type anti-PR3, au cours de la granulomatose de Wegener ; ou de microanévrismes rénaux à l'artériographie au cours de la périartérite noueuse.

1.3.2 Diagnostics différentiels des vascularites nécrosantes systémiques primitives

Les principaux diagnostics différentiels des VNS primitives sont :

- cancer ou hémopathie maligne (lymphome surtout) ;
- syndrome hyperéosinophilique (pour le syndrome de Churg et Strauss) ;
- infections systémiques² – notamment endocardite, tuberculose et parasitoses ;
- vascularites secondaires compliquant une autre maladie systémique (lupus, polyarthrite rhumatoïde, etc.) ;
- cause toxique ou médicamenteuse (propylthio-uracile, allopurinol, etc.) ;
- autres maladies pouvant mimer une vascularite : syndrome des antiphospholipides, embolie de cholestérol, myxome de l'oreillette, calciphylaxie, etc.

Dans le cadre de ce PNDS, le diagnostic différentiel de la périartérite noueuse et des vascularites associées aux ANCA inclut les autres vascularites systémiques primitives, dont certaines sont souvent nécrosantes (vascularite cryoglobulinémique liée à l'infection par le virus de l'hépatite C, maladie de Kawasaki) ou non (artérite giganto-cellulaire, artérite de Takayasu, purpura rhumatoïde notamment).

² La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante systémique. Elle est la plupart du temps primitive, mais peut aussi être liée à une infection par le virus de l'hépatite B (moins de 10 % des cas de périartérite noueuse depuis 2002) ou beaucoup plus rarement par le VIH.

1.3.3 Appréciation de la gravité de la maladie

Chacune des atteintes du patient (bilan d'extension), la forme et la sévérité de la maladie doivent être caractérisées :

- pour la PAN, la PAM et le SCS : échelle pronostique proposée par le GFEV : formes de bon ou de mauvais pronostic selon le FFS – *Five factor score* (Annexe 3).
- pour la GW : formes localisées/limitées et formes systémiques/généralisées/sévères (possibilité évolutive de passer de l'une à l'autre). En 2007, la dénomination de ces formes n'est pas consensuelle.

Les hémorragies alvéolaires peuvent être graves et être responsables de syndrome de détresse respiratoire, mais elles ne sont pas statistiquement responsables d'une surmortalité.

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

1.4 Examens paracliniques

1.4.1 À visée diagnostique :

- Le diagnostic est suspecté cliniquement.
- Dans l'idéal, il est confirmé par les résultats d'une biopsie d'un organe lésé si possible.
- La recherche d'ANCA par combinaison des 2 techniques d'IF et ELISA (indispensable si IF positive), voire par immunocapture, apporte des éléments diagnostiques supplémentaires. La détection d'ANCA positifs en IF et de spécificité antiprotéinase 3 (anti-PR3) ou antimyélopéroxydase (anti-MPO) en ELISA peut, en l'absence de confirmation biopsique, être suffisante pour retenir le diagnostic et débiter rapidement le traitement.
- En cas de suspicion de PAN, chez un patient sans ANCA détectable, une sérologie HBV en urgence est nécessaire pour identifier une forme liée à cette infection. Une artériographie digestive et rénale est souhaitable en cas de douleurs abdominales et/ou avant réalisation éventuelle d'une ponction-biopsie rénale (ou hépatique).

En particulier, une ponction-biopsie rénale, avec examen en microscopie conventionnelle et immunofluorescence (intérêt diagnostique et pronostique), est :

- indiquée s'il existe une protéinurie et une hématurie glomérulaires ;

- indiquée en cas d'hématurie isolée, après avoir écarté une uropathie ;
- indiquée s'il existe une dégradation de la fonction rénale, avec augmentation de la créatininémie et/ou diminution du taux de filtration glomérulaire, en l'absence de cause identifiable (fonctionnelle et/ou obstructive) ;
- conseillée en cas de protéinurie isolée en phase active initiale, en l'absence d'autre cause identifiable (diagnostic différentiel).

À l'inverse, elle n'est pas indiquée en cas de suspicion de PAN (atteinte réno-vasculaire, et non glomérulaire). Chez les patients avec atteinte rénale de type glomérulaire et sans ANCA détectable, une artériographie rénale est souhaitable avant toute biopsie (contre-indication à la biopsie s'il existe des microanévrismes).

1.4.2 Bilan des atteintes et bilan préthérapeutique

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

- Hémogramme, TP-TCA-fibrinogène, CRP, VS (recherche d'un syndrome inflammatoire et bilan préthérapeutique) ;
- Bilan rénal : ionogramme sanguin, créatininémie, clairance de la créatinine, bandelette urinaire, protéinurie des 24 heures, recherche d'hématurie glomérulaire (interprétable en l'absence d'infection) ;
- Bilan pulmonaire : radiographie pulmonaire (face et profil) ; scanner (TDM) thoracique non injecté. Explorations fonctionnelles respiratoires en cas de syndrome interstitiel radiologique. En cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire et/ou d'atteinte pulmonaire à l'imagerie, une fibroscopie bronchique et un lavage broncho-alvéolaire seront effectués avec biopsies bronchiques et prélèvements microbiologiques (diagnostic différentiel). Le LBA mettra en évidence macroscopiquement l'hémorragie alvéolaire (liquide rouge ou rosé) et la quantifiera si nécessaire (score de Golde) ;
- Bilan ORL : examen spécialisé et tomodensitométrie (TDM) ORL pour les patients atteints ou suspects d'être atteints de vascularite associée aux ANCA ;
- Bilan cardiaque : ECG systématique et échographie cardiaque transthoracique. En cas de syndrome de Churg et Strauss et/ou de suspicion d'atteinte cardiaque, d'autres explorations sont utiles (troponine Ic, BNP, IRM cardiaque, scintigraphie au Thallium, etc.) ;
- Bilan neurologique : électromyogramme à effectuer en cas d'anomalies cliniques ; IRM cérébrale et/ou médullaire, en cas d'anomalies cliniques orientant vers une atteinte neurologique centrale ;
- Bilan hépatique complet (transaminases [ASAT et ALAT], γ -GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale), glycémie, bilan

phosphocalcique, électrophorèse des protéines sériques, CPK, LDH, bilan lipidique (bilan préthérapeutique).

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction de la présentation clinique (par exemple, examen ophtalmologique, endoscopies digestives ou bronchiques en cas de signe d'appel ; DNA du VHB en cas de PAN liée au virus de l'hépatite B, etc.) ou dans le cadre de protocoles de recherche (TEP scanner, etc.).

1.4.3 Diagnostic différentiel :

- Bilan sérologique : sérologie VHB (Ag HBs ; anticorps anti-HBe et ADN viral si sérologie VHB positive ou douteuse – diagnostic de PAN liée au VHB, bilan préthérapeutique), sérologie VIH (PCR si positif), sérologie VHC (ARN viral si sérologie positive ou douteuse – diagnostic des formes secondaires et bilan préthérapeutique) ;
- Bilan immunologique complémentaire : anticorps antinucléaires (si positifs : recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles et anti-ADN natif) ; facteur rhumatoïde (si positif : recherche d'anticorps anti-CCP) ; recherche de cryoglobuline ; anticorps antimembrane basale glomérulaire (si syndrome pneumo-rénal) ; complément (CH50, fractions C3 et C4) ; anticoagulants lupiques, antiphospholipides, anticardiolipine, antibêta2-GP1 (si signes évocateurs d'un syndrome des antiphospholipides, thrombose, ischémie distale, etc.) ;
- Selon le contexte, d'autres sérologies virales peuvent être demandées ainsi que d'autres explorations bactériologiques ou fongiques (par exemple sérologies des rickettsioses dans le Midi et le sud de la France, etc.).

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction de la présentation clinique et des diagnostics différentiels évoqués (par exemple, procalcitonine ; biopsie ostéo-médullaire en cas de suspicion de lymphome ou leishmaniose, etc.).

2. Prise en charge thérapeutique

2.1 Objectifs

Le traitement des VNS doit être débuté précocement pour en améliorer le pronostic. Il doit souvent être prescrit en urgence, sans attendre les résultats de tous les examens non indispensables au diagnostic et aux choix thérapeutiques.

L'objectif principal est de choisir le traitement le mieux adapté et de l'ajuster pour chaque patient afin :

- d'obtenir la rémission et 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 GW) ;
- de limiter et de réduire les séquelles liées à la maladie ;
- de limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements employés ;
- d'améliorer les paramètres du niveau de qualité de vie qui ont été affectés par la maladie ;
- de maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou professionnelle.

2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence ou le centre de compétences du réseau.

Elle est réalisée par les mêmes professionnels que ceux impliqués lors de l'évaluation initiale, auxquels s'ajoutent d'autres professions paramédicales (diététiciennes, ergothérapeutes, psychologues, aide-soignant(e), etc.) et d'aide sociale (assistantes sociales, auxiliaires de vie, etc.).

2.3 Information et éducation thérapeutique des patients

L'information doit porter sur :

- les vascularites nécrosantes systémiques : histoire naturelle et pronostic de la maladie en particulier ;
- les traitements prescrits et leurs effets indésirables possibles ;
- la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats.

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 (toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation) ;
- Les précautions à prendre pour 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 éventuels des traitements) ;
- Carnet de vaccinations (prévention des infections bactériennes) ;
- Éducation pour le traitement par corticoïdes (observance, précautions, hygiène de vie, diététique) ;

- 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 compétences ont en particulier des missions d'information à effectuer. Les associations de patients et de nombreux sites Internet peuvent apporter des informations utiles (*Annexe 4*).

2.4 Rôle des associations de patients

Tous les professionnels de santé et les patients sont informés de l'existence des associations de patients par leur médecin, les centres de référence et/ou de compétences, les sites Internet institutionnels et Orphanet (*Annexe 4*).

2.5 Traitements pharmacologiques

Pour des raisons de simplicité, les guides-médecins citent les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée, ni la totalité de leur 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). Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas et, plus généralement, pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

2.5.1 Traitements médicamenteux des vascularites nécrosantes systémiques

Le traitement des formes très graves d'emblée (engageant le pronostic vital), non contrôlées³ et/ou réfractaires⁴, et/ou des patients intolérants au

³ L'absence de contrôle est définie par :

- une aggravation de la vascularite à 4 semaines du début d'un traitement bien conduit,
- ou une absence de réponse à 6 semaines du début du traitement,
- ou une activité persistante à 3 mois du début du traitement.

Dans ces cas, dans les formes de bon pronostic, le recours à un immunosuppresseur est indiqué. Pour les formes de mauvais pronostic – FFS ≥ 1 – ou formes de bon pronostic n'ayant pas répondu aux corticoïdes seuls – une intensification par le passage à la voie orale du cyclophosphamide et un avis auprès du centre de référence ou d'un centre de compétences sont souhaitables (discussion de traitement associé). Si au terme de 3 mois de traitement par cyclophosphamide oral, la maladie n'est pas contrôlée, elle est considérée comme réfractaire, et le recours sans délais au centre de référence ou à un centre de compétences est impératif.

traitement conventionnel doit être discuté impérativement avec les médecins d'un centre de référence ou de compétences.

► **Traitement de la Périartérite noueuse (PAN)**

– **PAN non liée à une infection virale**

- Corticothérapie

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie prescrite selon le schéma décrit en *Annexe 5*.

- Immunosuppresseurs

Seul l'azathioprine a l'AMM dans cette indication.

Formes sans critère de mauvais pronostic (FFS = 0)

Un traitement immunosuppresseur ne sera prescrit qu'aux patients dont la PAN n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (aggravation et/ou corticodépendance – à plus de 20 mg/j) ou s'il est nécessaire de proposer un traitement d'épargne cortisonique (afin de réduire le risque de survenue d'effet indésirable) ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.

Dans une telle situation où un traitement immunosuppresseur devient nécessaire :

- En l'absence de signe de gravité (FFS = 0), un traitement par azathioprine par voie orale (2 mg/kg/jour) sera prescrit pour une durée de 12 – 18 mois, ou éventuellement par méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine), par analogie avec le traitement des vascularites ANCA positives. Le mycophénolate mofétil (2 g/jour) peut également être proposé, mais après avis auprès du centre de référence et/ou d'un centre de compétences (médicament en cours d'évaluation) (cf. *Annexes 7 à 9*).
- S'il apparaît des signes de gravité (FFS \geq 1), le choix de l'immunosuppresseur se portera obligatoirement sur le cyclophosphamide, selon les mêmes modalités que le traitement des formes avec facteur(s) de mauvais pronostic au diagnostic initial décrites ci-dessous.

⁴ Les formes réfractaires sont définies par l'absence de contrôle après 3 mois d'un traitement par cyclophosphamide oral. Un recours sans délai au centre de référence ou à un centre de compétences est impératif.

**Formes avec facteur(s) de mauvais pronostic
(FFS \geq 1 – *Annexe 3*)**

Le cyclophosphamide doit être systématiquement associé à la corticothérapie (*Annexe 5*).

Il est administré sous forme de bolus IV

- à la dose de 500 à 700 mg/m² (dose maximale de 1,2 g) adaptée à l'âge et à la fonction rénale (cf. *Annexe 6 et précautions d'emploi*),
- toutes les 2 semaines pendant 1 mois (J 1, J 14, J 28),
- puis toutes les 4 semaines.

Après 6 bolus (après 4 mois de traitement) :

- si la rémission complète est obtenue, un autre immunosuppresseur (azathioprine par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour ou méthotrexate 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou IM) sera prescrit (débuté 15 à 21 jours après le dernier bolus) en relais du cyclophosphamide pendant 12 à 18 mois supplémentaires, par analogie avec le traitement des vascularites ANCA positives (durée de traitement immunosuppresseur de 18 à 24 mois – *Annexes 7 et 8*).
- si la rémission est partielle, 3 bolus supplémentaires seront effectués, selon le même schéma (1 bolus toutes les 4 semaines - total de 6 + 3 bolus). Une nouvelle évaluation est réalisée à l'issue du 9^{ème} bolus.
 - Si la rémission complète est obtenue, passage à un autre immunosuppresseur (azathioprine ou méthotrexate) pendant 12 – 18 mois supplémentaires, (cf. ci-dessus).
 - Si la rémission complète n'est pas obtenue, la forme orale de cyclophosphamide sera prescrite à raison de 2 mg/kg/jour (dose maximale 200 mg/j), à la place de la forme IV. Dans le traitement des vascularites ANCA positives, la forme orale est aussi efficace que la forme IV, mais plus toxique car la dose cumulée est rapidement plus élevée. La forme orale devrait être réservée aux échecs de la forme IV.

– ***PAN due à une infection par le virus de l'hépatite B
(phase de réplication virale active)***

Du fait de la rareté de la PAN liée au VHB (< 10 nouveaux cas par an en France), il est fortement conseillé de prendre l'avis du centre de référence.

Le traitement repose sur l'association :

- d'une corticothérapie initiale et brève (< 15 jours), par prednisone orale entre 0,5 et 1 mg/kg/jour, permettant de contrôler rapidement les manifestations initiales les plus sévères liées à la vascularite. Cette corticothérapie orale est éventuellement précédée d'un 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 : interféron alpha ou lamivudine, ou de combinaisons d'antiviraux (interféron Pegylé, lamivudine, entecavir et/ou adéfovir dipivoxil), par analogie et en référence avec le traitement des formes chroniques d'hépatite virale B – doses, durées et objectifs virologiques identiques (cf. HAS, « Hépatite chronique B - Guide médecin. Affection de Longue Durée », 2006);
- et d'échanges plasmatiques, visant à épurer les immuns-complexes pathogènes circulants (échanges de 60 ml/kg, de préférence sur voies veineuses périphériques, 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]).

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.

► **Vascularites associées aux ANCA**

– *Granulomatose de Wegener*

On distingue les formes généralisées/diffuses caractérisées par :

- une atteinte rénale ;
- et/ou une hémorragie alvéolaire importante et évolutive ;
- et/ou par l'atteinte d'un ou de plusieurs autres organes, en particulier s'il s'agit d'un organe vital, avec des signes généraux ;
- et les formes limitées/localisées, principalement respiratoires (ORL et/ou pulmonaire sans hémorragie alvéolaire), sans atteinte rénale, mais parfois aussi cutanées, sans altération de l'état général et qui n'engagent pas le pronostic vital (30 % des cas de GW environ).

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

Le traitement des formes ORL pures très limitées par cotrimoxazole (triméthoprime [TMP] 160 mg – sulfaméthoxazole [SMX] 800 mg), à raison de 2 comprimés par jour peut s'envisager, mais doit systématiquement être discuté avec le centre de référence.

Le traitement des formes limitées/localisées associe toujours (dans les autres cas) :

- une corticothérapie par prednisone orale, débutée à la dose de 1 mg/kg/jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone (cf. *Annexe 5*) ;
- et un traitement immunosuppresseur (2 possibilités) :
 - par cyclophosphamide par voie IV jusqu'à obtention de la rémission (*Annexe 6*) ;
 - à la dose de 600 mg/m² (adaptée à l'âge et à la fonction rénale ; dose maximale de 1,2 g/bolus) tous les 14 jours pendant 1 mois (J 1, J 14, J 28),
 - puis à la dose de 700 mg/m² (adaptée à l'âge et à la fonction rénale ; dose maximale de 1,2 g/bolus) toutes les 3 semaines (minimum 3 mois de traitement, soit 6 bolus).

La voie orale est possible et également efficace pour le cyclophosphamide – 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. Cette voie orale doit donc être réservée aux situations d'échec de la voie IV.

Une fois la rémission obtenue, le cyclophosphamide est remplacé par un autre immunosuppresseur (azathioprine 2 mg/kg/jour par voie orale, ou méthotrexate 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou IM [hors AMM]), débuté 15 à 21 jours après le dernier bolus. Le mycophénolate mofétil (2 g/jour) (hors AMM) peut également être proposé, après avis auprès du centre de référence et/ou d'un centre de compétences (médicament en cours d'évaluation – cf. *Annexes 7 à 9*). La durée habituellement conseillée de ce traitement immunosuppresseur dit « d'entretien » est de 18 à 24 mois, mais la durée maximale et optimale n'est pas encore établie aujourd'hui (étude européenne en cours – REMAIN).

Ou

- par méthotrexate (hors AMM) par voie orale ou intramusculaire, à la dose de 0,3 mg/kg/semaine (cf. *Annexe 8*). La durée maximale et optimale de ce traitement n'est pas établie aujourd'hui. Il semble préférable de le prescrire pour une durée supérieure à 12 mois, habituellement de 18 – 24 mois.

Pour la plupart des experts, il semble préférable d'utiliser le cyclophosphamide. En cas de formes strictement limitées à la sphère ORL (rhinite croûteuse, sinusite, otite, etc.), le méthotrexate peut toutefois être préféré dans un premier temps, en réservant le cyclophosphamide aux situations d'échec du méthotrexate.

À l'issue de ce traitement associant les corticoïdes et un immunosuppresseur, prescrit de façon suffisamment prolongée, la prescription de triméthoprime (TMP) 160 mg – sulfaméthoxazole (SMX) 800 mg, à raison de 2 comprimés par jour (TMP : 320 mg/jour, SMX : 1 600 mg/jour) est conseillée afin de diminuer le taux de rechute pendant un minimum de 2 ans (durée optimale non déterminée).

Traitement des formes sévères/diffuses

Le traitement initial associe toujours :

- une corticothérapie par prednisone orale, débutée à la dose de 1 mg/kg/jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone (cf. *Annexe 5*) ;
- et un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide (cf. *Annexe 6 et précautions d'emploi*) :
 - ▶ par voie IV,
 - ▶ à la dose de 600 mg/m² (dose maximale de 1,2 g/bolus), adaptée à l'âge et à la fonction rénale, toutes les 2 semaines pendant 1 mois (J1, J14, J28),
 - ▶ puis à la dose de 700 mg/m² (dose maximale de 1,2 g/bolus), toutes les 3 semaines jusqu'à obtention de la rémission (minimum 3 mois de traitement, soit 6 bolus).

Des échanges plasmatiques peuvent être indiqués en association (cf. § 2.5.2 : *Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques*).

Une fois la rémission obtenue, le cyclophosphamide est remplacé par un autre immunosuppresseur (azathioprine 2 mg/kg/jour par voie orale), ou méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou IM) (hors AMM), débuté 15 à 21 jours après le dernier bolus. Le mycophénolate mofétil (2 g/jour) (hors AMM) peut également être proposé, après avis auprès du centre de référence et/ou d'un centre de compétences (cf. *Annexe 7 à 9*). La durée minimale de ce traitement immunosuppresseur « d'entretien » habituellement conseillée est de 18 à 24 mois, mais la durée optimale de ce traitement n'est pas encore établie aujourd'hui (étude européenne en cours – REMAIN).

À l'issue de ce traitement associant les corticoïdes et un immunosuppresseur prescrit de façon suffisamment prolongée, la prescription de triméthoprim 320mg/jour – sulfaméthoxazole 1 600 mg/jour est conseillée (diminution du taux de rechute) pendant 2 ans supplémentaires.

– *Polyangéite microscopique*

– Corticothérapie

Le traitement comprend toujours une corticothérapie par prednisone orale, débutée à la dose de 1 mg/kg/jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone (cf. *Annexe 5*).

– Immunosuppresseurs

Seul l'azathioprine a l'AMM dans cette indication.

La polyangéite microscopique peut être traitée :

- soit par association systématique de corticoïdes et immunosuppresseur comme pour les formes diffuses de maladie de Wegener : cette attitude est celle adoptée dans la majorité des protocoles thérapeutiques actuels en Europe,
- soit en fonction du score pronostique FFS :
 - ▶ FFS = 0 : corticoïdes seuls dans un premier temps.

Si la maladie n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (aggravation et/ou corticodépendance > 20 mg/j), un immunosuppresseur sera prescrit. Dans ce cas :

- s'il apparaît des signes de gravité (FFS \geq 1) ou en cas d'hémorragie alvéolaire grave, l'immunosuppresseur sera obligatoirement le cyclophosphamide (cf. *maladie de Wegener*) jusqu'à obtention de la rémission (bolus administrés toutes les 3 semaines) ;
 - en l'absence de signe de gravité (FFS = 0), l'immunosuppresseur sera l'azathioprine (2 mg/kg/j) par voie orale, ou éventuellement le méthotrexate (pendant 12 à 24 mois). Le mycophénolate mofétil peut être proposé également après avis d'un centre de compétences et/ou du centre de référence (médicament en cours d'évaluation).
- ▶ FFS \geq 1 : corticoïdes associés au cyclophosphamide sous forme de bolus IV (cf. *Annexe 7 et précautions d'emploi*)
 - à la dose de 600 mg/m² (dose maximale de 1,2 g/bolus), adaptée à l'âge et à la fonction rénale, toutes les 2 semaines pendant 1 mois (J 1, J 14, J 28),
 - puis à la dose de 700 mg/m² (dose maximale de 1,2 g/bolus), toutes les 3 semaines jusqu'à obtention de la rémission (minimum 3 mois de traitement, soit 6 bolus).

Des échanges plasmatiques peuvent être indiqués en association (cf. *indication § 2.5.2. Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques*).

Une fois la rémission obtenue, le cyclophosphamide est remplacé par un autre immunosuppresseur (azathioprine 2 mg/kg/jour par voie orale), ou méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou IM), débuté 15 à 21 jours après le dernier bolus. Le mycophénolate mofétil (2 g/jour) peut également être proposé, après avis auprès du centre de référence et/ou d'un centre de compétences (cf. *Annexe 7 à 9*). La durée minimale de ce traitement immunosuppresseur « d'entretien » habituellement conseillée est de 18 à 24 mois, mais la durée optimale de ce traitement n'est pas encore établie aujourd'hui (étude européenne en cours – REMAIN).

– **Syndrome de Churg et Strauss**

Le traitement est adapté au score pronostique FFS (*Annexe 3*).

– **Corticothérapie**

Le traitement comprend toujours une corticothérapie par prednisone orale, débutée à la dose de 1 mg/kg/jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone (cf. *Annexe 5*).

– **Immunosuppresseurs**

Seul l'azathioprine a l'AMM dans cette indication.

Formes de bon pronostic (FFS = 0)

Le traitement repose sur les corticoïdes seuls.

Un traitement immunosuppresseur ne sera prescrit qu'aux patients dont le SCS n'est pas contrôlé par les corticoïdes seuls (aggravation et/ou corticodépendance à un seuil élevé, > 20 mg/j). Dans ces cas :

- en l'absence de signe de gravité (FFS = 0), le traitement est l'azathioprine (2 mg/kg/j) par voie orale, ou éventuellement le méthotrexate (pendant 12 à 24 mois). Le mycophénolate mofétil peut être proposé également après avis d'un centre de compétences et/ou du centre de référence (médicament en cours d'évaluation) (*Annexes 7 à 9*) ;
- s'il apparaît des signes de gravité (FFS ≥ 1), le choix de l'immunosuppresseur se portera sur le cyclophosphamide, en l'absence de contre-indication formelle (cf. *traitement des formes avec facteurs de mauvais pronostic et Annexe 6*).

Formes avec facteur(s) de mauvais pronostic (FFS ≥ 1)

Le cyclophosphamide doit être systématiquement associé à la corticothérapie.

Il est administré sous forme de bolus IV (cf. *Annexe 6 et précautions d'emploi*) :

- ▶ à la dose de 600 mg/m² (dose maximale de 1,2 g/bolus), adaptée à l'âge et à la fonction rénale, tous les 15 jours pendant 1 mois (J 1, J 14, J 28);
- ▶ puis à la dose de 700 mg/m² (dose maximale de 1,2 g/bolus), toutes les 4 semaines (ou toutes les 3 semaines en cas de formes gravissimes, en particulier cardiaque) jusqu'à obtention de la rémission (minimum 3 mois de traitement soit 6 bolus).

Une fois la rémission obtenue (après un minimum de 3 mois de traitement, soit 6 bolus), le relais doit être pris par un autre immunosuppresseur (azathioprine par voie orale à la dose habituelle de 2 mg/kg/jour ou méthotrexate 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou IM), débuté 15 à 21 jours après le dernier bolus, pendant 12 à 18 mois supplémentaires, par analogie avec le traitement de la maladie de Wegener et de la polyangéite microscopique (*Annexes 7 et 8*). Le mycophénolate mofétil peut également être proposé après avis d'un centre de compétences et/ou du centre de référence (*médicament en cours d'évaluation – Annexe 9*).

Asthme et manifestations mineures corticodépendantes

Grâce à ces traitements de première intention (cf. *supra*), le contrôle de la maladie est le plus souvent obtenu, mais il persiste dans 30 à 50 % des cas un asthme résiduel ou quelques manifestations mineures (arthralgies, asthénie, éosinophilie modérée) qui peuvent nécessiter la poursuite d'une faible dose de corticoïdes (en moyenne de l'ordre de 8 mg/j), alors que la vascularite n'est plus active. Le traitement de l'asthme résiduel repose également sur une prise en charge pneumologique et les médicaments antiasthmatiques inhalés (corticoïdes ; bronchodilatateurs). La prescription d'inhibiteurs des leucotriènes et/ou d'omalizumab est à éviter, et doit être discutée avec un centre de référence et/ou de compétences (risque d'exacerbation de SCS).

En cas de corticodépendance élevée (> 20 mg/j), l'indication d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine à la dose habituelle de 2 mg/kg/jour par voie orale en particulier) peut être discutée avec un centre de compétences et/ou le centre de référence.

2.5.2 Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques

► Échanges plasmatiques

Des échanges plasmatiques sont indiqués en association aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseur(s) :

- 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 voies veineuses périphériques, 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 :

- ▶ en cas d'atteinte rénale sévère (créatinine > 500 µmol/l, nécessité de dialyse et/ou oligurie),
- ▶ ou d'hémorragie alvéolaire grave sur le plan clinique (hémoptysie, dyspnée stade II ou plus, détresse respiratoire) et/ou biologique (anémie en rapport avec l'hémorragie alvéolaire) avec imagerie évocatrice et confirmée par le LBA,
- ▶ 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 voies veineuses périphériques, avec un rythme de 3 séances par semaine pendant 2 à 3 semaines (7 échanges répartis sur 14 jours en cas d'atteinte rénale et au moins jusqu'à arrêt de l'hémorragie en cas d'hémorragie alvéolaire).

La substitution du plasma par des amidons est contre-indiquée. La substitution par du PFC (Plasma Frais Congelé) est indiquée dans les 48 – 72 heures encadrant une éventuelle biopsie (rénale ou hépatique) et/ou en cas d'hémorragie alvéolaire.

▶ Immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines intraveineuses (demande d'AMM en cours) peuvent être prescrites en association aux autres traitements spécifiques, chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA (y compris les formes ANCA négatives) n'ayant pas répondu au traitement de première ligne de référence (vascularite réfractaire⁴).

Leur prescription doit obligatoirement être discutée avec un centre de compétences ou le centre de référence groupe I pour les vascularites nécrosantes par le médecin prescripteur, afin de pouvoir ensuite en enregistrer la prescription auprès du centre de référence.

▶ Anticorps monoclonaux et autres biothérapies

Des anticorps monoclonaux (infliximab, rituximab, etc.) et/ou d'autres biothérapies (récepteurs solubles du TNF-alpha, etc.) peuvent être prescrits chez les patients n'ayant pas répondu au traitement de première ligne de référence (vascularite réfractaire⁴).

Leur prescription (hors AMM – PTT Protocoles thérapeutiques temporaires pour l'infliximab dans la PAM ou la GW réfractaire au traitement chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques ; et le rituximab dans les vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement

⁴ Les formes réfractaires sont définies par l'absence de contrôle après 3 mois d'un traitement par cyclophosphamide oral. Un recours sans délai au centre de référence ou à un centre de compétences est impératif.

immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques) doit obligatoirement être discutée avec un centre de compétences et/ou le centre de référence groupe I pour les vascularites nécrosantes, d'autant qu'il existe des protocoles thérapeutiques en cours pour étudier leur action chez ces patients.

La prescription devra ensuite impérativement être enregistrée auprès du centre de référence groupe I pour les vascularites nécrosantes, par le médecin prescripteur et/ou par le centre de compétences.

2.5.3 Traitement des formes réfractaires et des rechutes

En l'absence de contrôle de la vascularite, définie par :

- une aggravation de la vascularite à 4 semaines du début d'un traitement bien conduit,
- ou une absence de réponse à 6 semaines du début du traitement,
- ou une activité persistante à 3 mois du début du traitement,

l'avis du centre de référence ou d'un centre de compétences s'impose.

Pour la PAN non liée au VHB et pour la MW, la PAM et le SCS, après 6 bolus de cyclophosphamide (4 mois de traitement), si la rémission n'est pas obtenue ou n'est que partielle, 3 bolus supplémentaires seront effectués, selon le même schéma (1 bolus toutes les 3 semaines pour la MW et PAM et toutes les 4 semaines pour la PAN), avant une nouvelle évaluation après le 9^{ème} bolus. Si la rémission complète n'est toujours pas obtenue, la forme orale de cyclophosphamide sera prescrite à raison de 2 mg/kg/jour (dose maximale 200 mg/j), à la place de forme IV. Si au bout de 3 mois de ce traitement par cyclophosphamide oral la rémission n'est toujours pas obtenue, il s'agit d'une forme réfractaire, et le recours au centre de référence et/ou un centre de compétences est indispensable.

Les patients qui présentent une rechute à l'issue du traitement de la première poussée de leur maladie doivent être traités à nouveau, sauf contre-indication, selon le même schéma thérapeutique employé en première ligne (tel que décrit dans le chapitre 2.5.1)

Au total, un avis auprès du centre de compétences et/ou du centre de référence groupe I pour les vascularites nécrosantes est nécessaire en cas de :

- formes réfractaires ;
- contre-indication aux immunosuppresseurs employés classiquement en première ligne (cyclophosphamide en particulier) ;
- rechute survenant sous traitement de première ligne ;
- multiples rechutes ;
- discussion d'une alternative thérapeutique par immunoglobulines polyvalentes, anticorps monoclonaux ou autres biothérapies, cyclosporine, léflunomide.

2.5.4 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, prescription éventuelle d'inhibiteurs de la pompe à protons en cas de fortes doses de corticoïdes et/ou d'antécédents d'ulcère, etc.).

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 (cf. note de synthèse de la HAS « Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose », juillet 2006 et recommandations de l'AFSSAPS « Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique », 2003). Les mesures générales sont les suivantes :

- ne pas utiliser de fortes doses de corticoïdes de façon excessivement prolongée ;
- rechercher, prévenir et/ou traiter :
 - ▶ les autres facteurs de risque d'ostéoporose,
 - ▶ le risque de chute,
 - ▶ une carence d'apport en calcium ou une carence en vitamine D (dosage de la calcémie et de la phosphorémie). Les carences calciques peuvent être traitées par l'ajustement de l'alimentation et/ou par complément médicamenteux. L'apport calcique quotidien doit être de 1 500 mg, l'apport en vitamine D doit être de 800 UI/jour.

Un traitement par bisphosphonates est recommandé 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/ou
- si le T score rachidien et/ou fémoral est $\leq -1,5$ à l'ostéodensitométrie (effectuée lors de la mise en route de la corticothérapie).

Le risédronate (forme dosée à 5 mg), l'alendronate (forme dosée à 5 mg) ont l'AMM pour l'ensemble de ces patients. Les doses doivent être adaptées en cas de réduction du débit de filtration glomérulaire.

La prescription de bisphosphonates est contre-indiquée chez les femmes enceintes, et déconseillée chez les femmes en âge de procréer (très longue demi-vie avec possibles effets sur le fœtus lors de grossesses futures, même à distance de l'arrêt du traitement).

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

► Prévention des infections

La prévention des infections repose sur la surveillance clinique et biologique régulière (adaptation des doses d'immunosuppresseurs si besoin).

- La prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci* est systématique :
 - en cas de traitement par cyclophosphamide (traitement d'attaque) ;
 - en cas de traitement par un autre immunosuppresseur si les lymphocytes T CD4+ sont inférieurs à 250/mm³.

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) ;
- 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 (1 500 mg/j) (hors AMM).

Au cours de la granulomatose de Wegener, le triméthoprime + sulfaméthoxazole (triméthoprime 320 mg/jour – sulfaméthoxazole 1 600mg/jour) est poursuivi pendant 2 ans après arrêt des immunosuppresseurs. Dans les autres situations, ce traitement préventif doit être poursuivi pendant 3 à 6 mois (au minimum jusqu'à obtention d'un chiffre de lymphocytes T CD4+ supérieur à 250/mm³) après arrêt de l'immunosuppresseur.

- Chez les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux, une prophylaxie de la tuberculose pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée (test à la tuberculine, radiographie de thorax). Celle-ci sera une bithérapie (rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 4 mg/kg/j, en une prise quotidienne pendant 3 mois ; ou rifampicine 300 mg + isoniazide 150 mg, 2 cp/j en une seule prise quotidienne, pendant 3 mois). L'isoniazide seul à la dose de 4 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 devra être augmentée de 30 % en cas de prescription concomitante de rifampicine.
- La prescription préventive d'antifongiques (nystatine ou amphotéricine B orale) est préconisée dans certains protocoles européens, mais leur utilité n'est pas prouvée dans cette indication.
- Le dépistage par écouvillon du portage nasal de *Staphylococcus aureus* peut être proposé, suivi de la prescription périodique de

pommade de mupirocine en application locale (cures de 5 jours par mois) si le prélèvement est positif et s'il existe des symptômes nasaux (douleurs, rhinite, etc.).

► Vaccinations

Le calendrier vaccinal doit être respecté et les vaccins grippaux, *Haemophilus influenzae* type b et pneumococcique sont conseillés par le centre de référence (centre de référence groupe I pour les vascularites nécrosantes) en respectant les contre-indications habituelles de la vaccination.

Par précaution, il est souhaitable d'éviter les vaccinations chez les patients atteints de syndrome de Churg et Strauss. La décision de vacciner ces derniers pourrait en revanche être prise dans des cas particuliers (pandémie, risque infectieux majeur), en évaluant au préalable soigneusement leur rapport bénéfice/risque.

► Prévention de la stérilité et 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'emploi des RCP. Une contraception efficace est nécessaire, mettant les ovaires au repos, avec en particulier le chlormadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline – Décapeptyl®) (hors AMM).

Il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme ou d'ovaire/ovocytes chez la femme en âge de procréer (ou d'embryon pour les couples) avant de débiter les traitements.

► 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. 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.

2.5.5 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 du K/DOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative, « *Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease* ») ;
- les biphosphonates doivent être prescrits avec prudence ;
- les doses de cyclophosphamide doivent être adaptées en fonction de la créatininémie ou du débit de filtration glomérulaire (*Annexe 6*) ;
- l'utilisation du méthotrexate est déconseillée si le débit de filtration glomérulaire/la clairance de la créatinine est inférieur(e) à 30 ml/min, et doit être prudente si le débit de filtration glomérulaire/la clairance de la créatinine est compris(e) entre 30 et 60 ml/min (*Annexe 8*).

► 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 donc le recours à un centre de compétences ou de référence pour discuter de l'attitude thérapeutique.

► Enfants

La prise en charge thérapeutique des enfants atteints de vascularite nécrosante impose le recours à un centre de compétences et/ou un centre de référence à orientation pédiatrique (Centres de référence groupe I maladies systémiques et auto-immunes rares, en particulier pour les arthrites juvéniles, Hôpital Necker – Enfants malades, Paris, ou en particulier pour les syndromes auto-inflammatoires, Service de pédiatrie générale, Hôpital Bicêtre, Paris), pour discuter de l'attitude thérapeutique, qui peut différer de celle de l'adulte. La prise en charge des enfants malades peut toutefois associer un centre de compétences ou le centre de référence à vocation adulte, notamment pour le suivi et/ou l'administration des traitements au plus proche du domicile de l'enfant et de sa famille.

2.5.6 Autres traitements médicaux non spécifiques associés

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

- Sérum physiologique pour lavage et nettoyage abondant des fosses nasales chez les patients atteints de GW avec atteinte ORL.
- Antalgiques classe I, II et/ou III : traitement des douleurs et crises douloureuses, qui peuvent nécessiter des antalgiques de classe III.

- Benzodiazépines (et apparentés de nouvelles générations) (hors AMM), neuroleptiques (hors AMM), antiépileptiques et/ou antidépresseurs (antisérotoninergiques ou tricycliques) en cas de douleurs neurogènes, dysesthésies, cénesthésies et/ou paresthésies.
- Antiépileptiques en cas d'épilepsie.
- Antidépresseurs en cas de troubles de l'humeur.
- Somnifères/hypnotiques en cas de troubles du sommeil liés aux douleurs ou à la prise de corticoïdes.
- Antiémétisants, anti diarrhéiques, médicaments de la constipation en cas de troubles digestifs induits et/ou aggravés par la maladie et/ou les traitements.
- Antibiothérapie ciblée
 - en cas d'infection intercurrente.
 - en prévention de certaines infections opportunistes.
- Anticoagulants en cas de thrombose artérielle et/ou veineuse (traitement) ou en prévention des situations à risque, en particulier au cours de vascularites associées aux ANCA, en particulier chez des patients à risque (syndrome néphrotique, alitement, etc.).
- Antiagrégants plaquettaires en cas de terrain à risque cardio-vasculaire associé (sujets âgés, surpoids ou obésité, antécédents cardio-vasculaires, ischémie d'organe, etc.) ou à titre symptomatique (ischémie distale, syndrome de Raynaud, etc.) (hors AMM). L'acide acétylsalicylique sera proposé en première intention.
- Antihypertenseur(s) en cas d'hypertension artérielle.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et/ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) à visée de protection néphronique en cas d'hypertension artérielle et/ou de protéinurie importante.
- Antiallergiques (antihistaminiques) si allergie et/ou asthme par voie générale et/ou locale (collyre, pommade, etc.).
- Dermocorticoïdes, crèmes, et préparations hydratantes et cicatrisantes en cas de lésions cutanées ou muqueuses.
- Collyres pour humidification et lavage oculaire.
- Antiasthmatiques si nécessaire (syndrome de Churg et Strauss).
- 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).
- Vitamines B1, B6, PP en cas de neuropathie périphérique (hors AMM).
- Antidiabétiques en cas de diabète cortico-induit.
- Hypolipémiants en cas de dyslipidémie cortico-induite non contrôlée par le régime ou de dyslipidémie sous-jacente ou d'autre facteur de risque cardio-vasculaire pouvant augmenter le risque d'athérosclérose précoce et/ou de maladie cardio-vasculaire induite(s) par le corticoïdes.

2.6 Traitements non pharmacologiques et prise en charge paramédicale associée

- Dialyse et suivi par un centre de transplantation rénale le cas échéant.
- Oxygénothérapie et ventilation assistée en cas d'insuffisance respiratoire chronique et/ou cardiaque.
- Ventilation mécanique non invasive ou endotrachéale le cas échéant (détresse respiratoire liée à une hémorragie alvéolaire ou à une pneumopathie).
- Chirurgie le cas échéant (par exemple en cas de perforations digestives, pour amputation d'une extrémité de membre ischémié, chirurgie des sténoses trachéales et/ou bronchiques, ou pose de stimulateur cardiaque endocavitaire en cas de troubles de la conduction [défibrillateur cardiaque implantable simple ou, plus souvent, double chambre en fonction des explorations électrophysiologiques lorsqu'il existe des troubles de conduction (BAV II ou III symptomatique) liées à la vascularite], etc.). Une chirurgie plastique de reconstruction nasale peut être envisagée une fois la rémission obtenue et après un recul suffisant.
- Radiologie vasculaire interventionnelle en cas d'anévrismes rompus, de sténose (pose de stent, dilatation) ou en cas de complication de gestes invasifs (biopsies, pose de cathéter, etc.).
- Réhabilitation et réadaptation fonctionnelle.
- Kinésithérapie, à débiter précocement en cas d'atteinte(s) motrice(s) déficitaire(s).
- 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 (dans le cadre du suivi habituellement proposé pour toutes les maladies chroniques).

Dans les circonstances liées à la maladie ou au traitement :

- Correction auditive ;
- Correction oculaire ;
- Infiltrations articulaires de corticoïdes ;
- Orthèse ou prothèse articulaire, en particulier attelle des releveurs du pied ;
- Soins et/ou chirurgie de la cataracte cortico-induite ;
- Orthoptie (rééducation des troubles de l'oculomotricité) ;
- 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) ;

- Interruption médicale de grossesse si besoin, et lorsque le couple l'a décidée.

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 antiescarre, lit médicalisé).

Certains malades peuvent nécessiter des soins lourds à domicile (oxygénothérapie, chambre implantable, nécessaire de perfusion sur voie veineuse périphérique ou centrale, etc.).

Des structures spécialisées (maisons départementales des personnes handicapées, structures spécifiques de soins de suite) pourront faciliter la prise en charge.

3. Suivi

3.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- de dépister et traiter précocement les complications liées à la maladie durant la phase initiale ;
- de dépister et prendre en charge précocement de façon adaptée les échecs du traitement et/ou les éventuelles rechutes ;
- de limiter, puis le cas échéant, dépister et prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie (ou aux traitements) ;
- de limiter, puis le cas échéant, dépister et traiter précocement les complications tardives liées aux traitements (ou à la maladie) (athérosclérose, maladies malignes, risque infectieux, etc.) ;
- d'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives.

Pour les patients sous traitement d'induction, les objectifs seront aussi :

- de préciser l'évolution de la maladie (rémission ou à l'inverse aggravation/progression) ;
- de limiter les risques liés aux traitements.

Pour les patients sous traitement d'entretien et au décours, les objectifs seront aussi :

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

3.2 Professionnels impliqués

Le suivi des patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques est multidisciplinaire, et coordonné par un médecin hospitalier en lien avec le médecin traitant et un centre de référence et/ou de compétences.

Le suivi 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, etc.
 - d'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, etc.,
 - médecin traitant,
 - professions paramédicales : infirmiers(ères), diététiciens(ennes), orthophonistes, orthoptistes, kinésithérapeutes, psychologues, etc.,
 - assistantes sociales,
 - médecin du travail,
 - médecin scolaire le cas échéant,
- ainsi que les associations de patients.

3.3 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.

3.3.1 Traitement d'induction

► Examen clinique

Les examens cliniques de suivi sont identiques à celui réalisé lors de l'évaluation initiale, et sont réalisés par un médecin hospitalier du centre ayant pris en charge le (la) patient(e). Il est effectué au minimum, et jusqu'à obtention de la rémission :

- lors de chaque perfusion en cas de traitement par cyclophosphamide IV ;
- à J 0, J 30 puis tous les 3 mois au minimum en cas d'autre traitement (traitement par corticoïdes seuls).

► Examens paracliniques

Sont systématiques, jusqu'à obtention de la rémission :

- NFS y compris plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire, glycémie, CRP et bandelette urinaire : avant chaque perfusion en cas de traitement par cyclophosphamide IV ou tous les mois en cas d'autre traitement ;
- Albuminémie, calcémie/phosphorémie, bilan hépatique (ASAT ALAT, γ GT PAL) tous les mois ;
- TP TCA Fibrine tous les 2 mois ;
- Recherche de protéinurie, numération des globules rouges et des globules blancs par ml, nitrites (bandelettes urinaires) à chaque visite et au minimum tous les 2 mois ;
- Examen bactériologique des urines, protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie (équivalent à la protéinurie des 24 heures) tous les 2 mois ;
- Contrôle des ANCA (IF et ELISA) si vascularite ANCA positive, tous les 3 mois ;
- EPP sériques tous les 2 mois.

En plus de ces examens, d'autres investigations sont indiquées lors du bilan effectué quand la rémission clinique est supposée obtenue :

- Contrôle des ANCA (IF et ELISA) si vascularite ANCA positive ;
- ECG et examens radiologiques adaptés en fonction des localisations initiales afin d'évaluer et confirmer la rémission ;
- Consultations spécialisées (ORL, ophtalmologiste, etc.) en fonction des localisations initiales, afin d'évaluer et confirmer la rémission ;
- Explorations physiologiques (EFR, EMG, etc.) en fonction des localisations initiales, afin d'évaluer et confirmer la rémission.

Les scores d'activité de la maladie (BVAS, BVAS-WG) peuvent aider à apprécier l'activité de la maladie si le patient est inclus dans un protocole.

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

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

3.3.2 Traitement d'entretien et suivi au long cours

► Examen clinique

L'examen clinique de suivi durant le 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 traitant.

De manière générale, l'examen clinique est indiqué au minimum :

- chez le patient traité :
 - ▶ tous les 3 mois,
 - ▶ à chaque changement de posologie.
- chez le patient qui n'est plus traité :
 - ▶ tous les 3 mois au début, pendant un minimum de 6 mois,
 - ▶ puis tous les 6 mois, pendant un minimum de 2 ans,
 - ▶ puis tous les ans, pendant un minimum de 5 ans.

L'appréciation des séquelles liées à la maladie et aux traitements peut reposer dès le 3^{ème} mois de traitement sur l'échelle VDI (*vasculitis damage index*)(cf. « Fiche de score des séquelles VDI en français » du GFEV) pour les patients inclus dans un protocole de recherche.

► Examens paracliniques

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

- NFS y compris plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire, glycémie, CRP, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, PAL) ;
- Recherche de protéinurie, numération des globules rouges et des globules blancs par ml, nitrites (bandelettes urinaires) tous les 3 mois et à chaque changement de posologie ;
- Examen bactériologique des urines, protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie (équivalent à la protéinurie des 24 heures) tous les 3 mois ;

- TP TCA Fibrine, EPP sérique, calcémie/phosphorémie : tous les 6 mois ;
- Contrôle des ANCA (IF et ELISA) si vascularite ANCA positive : tous les 6 mois. ;
- Examens radiologiques, explorations physiologiques (EFR, EMG, ECG, etc.) et consultations spécialisées (ORL, ophtalmologiste, etc.) 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.

Sont indiqués, au minimum, après que les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs ont été arrêtés :

- NFS-Plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, CRP et bilan hépatique (ASAT ALAT GGT PAL), bandelette urinaire, ECBU, protéinurie, TP TCA Fibrine, EPP sérique, Calcémie/Phosphorémie : tous les 6 mois pendant au moins 2 ans, puis tous les ans pendant au moins 5 ans ;
- Contrôle des ANCA (IF et ELISA) si vascularite ANCA positive : tous les 6 mois pendant au moins 2 ans, puis tous les ans pendant au moins 5 ans ;
- Radiographie de thorax tous les 2 ans ;
- Autres examens radiologiques (TDM thorax et sinus, etc.), explorations physiologiques (EFR, EMG, ECG, etc.) et consultations spécialisées (ORL, ophtalmologiste, etc.) en fonction des localisations initiales et des éventuelles complications liées à la maladie et/ou aux traitements : tous les 1 à 2 ans pendant au moins 5 ans.

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires, sont adaptées 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, rénale, etc.) ;
- des traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

3.3.3 Dépistage des effets indésirables tardifs des traitements

Certains effets indésirables des traitements utilisés peuvent survenir jusqu'à 20 ans après le diagnostic et le traitement de la maladie, en particulier les

cancers de la vessie associés à l'utilisation du cyclophosphamide, les myélodysplasies et hémopathies malignes associées à la prise prolongée des immunosuppresseurs, mais aussi, par exemple, des événements cardiovasculaires 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 capital (bonne hydratation, vidange complète de la vessie, prescription de mesna, etc. – *Annexe 6*). Ces patients auront durant toute leur vie une surveillance clinique régulière simple, et devront avoir un bilan en cas d'hématurie macroscopique à la recherche d'un cancer urothélial, de vessie avant tout.

3.3.4 Aspect socioprofessionnel et renouvellement d'ALD

Le retentissement socioprofessionnel de la maladie peut être important (seuls 40 % des patients atteints de GW 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.

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. Références

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. Argumentaire. Saint-Denis: Afssaps; 2003.
- 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* 2000; 59(10): 800-4.
- 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* 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* 1990; 33(8): 1068-73.
- 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* 1990; 33(8): 1108-13.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles, 1981. *Jama* 1996; 276(13): 1020-2.
- Chumbley LC, Harrison EG, Jr., DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52(8): 477-84.
- Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Mouthon L, Le Guern V, André MH, *et al.* Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor prognostic factor at baseline with corticosteroids alone. Preliminary results of a prospective multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (Suppl.)(9): S209.
- Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Mouthon L, Puéchal X, Le Guern V, *et al.* Treatment of non-HBV polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with corticosteroids alone. Preliminary results of a prospective, multicenter trial in France. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (Suppl.)(9): S209.
- Dayoan ES, Dimen LL, Boylen CT. Successful treatment of Wegener's granulomatosis during pregnancy: a case report and review of the medical literature. *Chest* 1998; 113(3): 836-8.
- De Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nolle B, *et al.* Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996; 39(12): 2052-61.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, 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* 2005; 52(8): 2461-9.

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* 1999; 29(4): 775-83.

Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas 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* 1997; 40(2): 371-80.

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

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* 1983; 98(1): 76-85.

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* 1990; 33(8): 1135-6.

Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year,

single-center experience. *Am J Kidney Dis* 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* 1997; 36(12): 1290-7.

Gayraud M, Guillevin L, Le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, *et al.* Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44(3): 666-75.

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* 1994; 33(10): 959-62.

Groupe français d'étude des vascularites, Pagnoux C. Séquelles liées à la vascularite (VDI - vasculitis damage index) 2006. <http://www.vascularites.com/get_pdf.php?id=48> [consulté le 26-11-2007].

Guillevin L, Rossert 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, 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 Méd Interne (Paris)* 1992; 143(6): 405-16.

Guillevin L, Lhote F, Léon A, Fauvelle F, Vivitski L, Trépo 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* 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* 1994; 53(5): 334-7.

Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Gènereau 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* 1995; 38(11): 1638-45.

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)* 1995; 74(5): 238-53.

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)* 1996; 75(1): 17-28.

Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselien 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, 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* 1997; 40(12): 2187-98.

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)* 1999; 78(1): 26-37.

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

- Guillevin L, Cohen P, Larroche C, Queyrel V, Loustaud-Ratti V, Imbert B, *et al.* Treatment of HBV-related polyarteritis nodosa (PAN) with lamivudine and plasma exchanges: a prospective, multicenter, pilot trial in 10 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S271.
- Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Puéchal X. 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* 2003; 49: 93-100.
- 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* 2004; 51(3): 482-7.
- 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)* 2005; 84(5): 313-22.
- Harber MA, Tso A, Taheri S, Tuck SM, Burns A. Wegener's granulomatosis in pregnancy--the therapeutic dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(7): 1789-91.
- 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* 1998; 49(1): 19-23.
- Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, *et al.* Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10): 1835-44.
- Haute Autorité de santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Haute autorité de santé. Hépatite chronique B - Guide médecin. Affection de Longue Durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Haute Autorité de santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(1): 25-35.
- 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 ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(5): 605-17.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis

WD, *et al.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116(6): 488-98.

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

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* 1990; 33(8): 1065-7.

Jayne DR, Lockwood CM. High-dose pooled immunoglobulin in the therapy of systemic vasculitis. *Trans Assoc Am Physicians* 1991; 104: 304-12.

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

Jayne DR. Conventional treatment and outcome of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 2: S1110-5.

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

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

Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, *et al.* Randomised trial of plasma exchange or high dose methyl prednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7): 2180-8.

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187-92.

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* 2003; 42(6): 1149-53.

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

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

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* 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* 1999; 42(12): 2666-73.
- 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* 2003; 114(6): 463-9.
- 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, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51(2): 278-83.
- Lê Thi Huong D, 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* 2002; 29(12): 2571-6.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1101-7.
- Leib ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1979; 67(6): 941-7.
- Lightfoot RW, Jr., 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* 1990; 33(8): 1088-93.
- Luisiri P, Lance NJ, Curran JJ. Wegener's granulomatosis in pregnancy. *Arthritis Rheum* 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* 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* 2005; 19(2): 321-36.
- Mahr A, Guillemin 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* 2004; 51(1): 92-9.
- 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* 1990; 33(8): 1094-100.
- National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative.

K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [non daté] <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/index.htm> [consulté le 26-11-2007].

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* 2004; 31(9): 1763-7.

Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Hauser T, Mouthon L, Arène JP, *et al.* Treatment of Churg-Strauss syndrome with poor prognosis factor(s): a prospective, randomized, multicenter trial comparing corticosteroids and 6 vs 12 cyclophosphamide pulses. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9 (Suppl.)): S661.

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* 1994; 21(6): 1153-6.

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

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

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* 1994; 120(1): 12-7.

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* 1996; 335(1): 16-20.

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* 2001; 44(4): 912-20.

Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 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* 2007; 46(1): 49-53.

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* 2001; 60(2): 170-2.

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

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* 2000; 117: 708-13.

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 Apher* 2005; 20(4): 244-51.

Annexe 2. Groupes d'experts du PNDS

Ce travail a été coordonné par le D^r Christian PAGNOUX, Centre de référence du groupe 1, maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, Service de médecine interne, CHRU Cochin, Paris, sous la direction du P^r Loïc Guillevin, en liaison avec le D^r Caroline LATAPY, chef de projet au Service Affections de longue durée et accords conventionnels, et réalisé avec les participants suivants :

Groupe multidisciplinaire rédactionnel et de relecture :

P^r AUMAITRE, CHRU Clermont-Ferrand, Médecine Interne
P^r CHAUVEAU Dominique, CHRU Toulouse, Néphrologie
P^r CORDIER Jean-François, CHRU Lyon, Pneumologie
D^r GOBERT Pierre, CH Avignon, Néphrologie
P^r GUILLEVIN Loïc (directeur du centre de référence), CHRU Cochin, Paris, Médecine Interne
P^r HAMIDOU Mohamed, CHRU Nantes, Médecine Interne
D^r KHOUATRA, CHRU Lyon, Pneumologie
D^r KYNDT Xavier, CHG Valenciennes, Médecine Interne
D^r LATAPY Caroline, HAS
D^r PAGNOUX Christian (coordinateur), CHRU Cochin, Paris, Médecine Interne
P^r PASQUALI Jean-Louis, CHRU Strasbourg, Médecine Interne
D^r PUECHAL Xavier, CH Le Mans, Rhumatologie
D^r RIEU Virginie, CHRU Clermont-Ferrand, Médecine Interne

Groupe de relecture :

P^r ANDRES Emmanuel, CHRU Strasbourg, Médecine Interne
P^r ARFI Serge, CHRU Fort-de-France, Médecine Interne et Rhumatologie
P^r CATHEBRAS Pascal, CHU Saint-Etienne, Médecine Interne
D^r DECAUX Olivier, CHRU Rennes, Médecine Interne
P^r DELAVAL Philippe, CHRU Rennes, Pneumologie
P^r DIOT Elisabeth, CHRU Tours, Pneumologie
P^r FAIN Olivier, CH Jean Verdier, Bondy, Médecine Interne,
P^r FUZIBET Jean-Gabriel, CHU Nice, Médecine Interne
D^r GODMER Pascal, CH Vannes, Médecine Interne
P^r HACHULLA Eric, CHRU Lille, Médecine Interne

P^r HARLE Jean-Robert, CHRU Marseille, Médecine Interne
P^r HATRON Pierre-Yves, CHRU Lille, Médecine Interne
D^r HOT Arnaud, Service du P^r NINET, CHRU Lyon, Médecine Interne
P^r JAUSSAUD Roland, CHRU Strasbourg, Médecine Interne
P^r JEGO Patrick, CHRU Rennes, Médecine Interne
D^r LANDRON Cédric, CHRU Poitiers, Médecine Interne
P^r LE QUELLEC Alain, CHRU Montpellier, Médecine Interne
P^r LETELLIER Philippe, CHU Caen, Médecine Interne
P^r MOUTHON Luc, CHRU Cochin, Paris, Médecine Interne
D^r OLLIVIER Yann, CHU Caen, Médecine Interne
P^r PERTUISET Edouard, CH Pontoise, Rhumatologie
P^r POURRAT Jacques, CHRU Toulouse, Néphrologie
P^r ROBLOT Pascal, CHRU Poitiers, Médecine Interne
P^r ROUSSET Hugues, CHRU Lyon, Médecine Interne
P^r SIBILIA Jean, CHRU Strasbourg, Médecine Interne
D^r SMAIL Amar, CHRU Amiens, Médecine Interne
P^r SUBRA Jean-François, CHRU Angers, Néphrologie
D^r TIEULE Nathalie, CHU Nice, Médecine Interne
D^r VANHILLE Philippe, CHG Valenciennes, Néphrologie

Groupe de travail

D^r DUCOURANT Sébastien, RSI, Saint-Denis
D^r GASPARI François, CNAMTS, Paris
P^r GUILLEVIN Loïc, CHRU Cochin, Médecine Interne, Paris
Mme KLOSKA Iwonne, Association Fénix – Maladies Rares autrement,
Paris
D^r PAGNOUX Christian, CHRU Cochin, Médecine Interne, Paris
M^r PIASTRA Bernard, Association Wegener infos et vascularites, Isserpent
D^r VANHILLE Philippe, CHG Valenciennes, Néphrologie, Valenciennes

Annexe 3. Score pronostique FFS – *Five factor score*

Score pronostique FFS établi à partir de l'étude de 342 patients atteints de PAN ou de SCS (Guillevin, 1996, Médecine), validé également pour les patients atteints de PAM (Gayraud, 2001, Arthritis Rheum).

1 point pour chacune de ces caractéristiques si présente(s)

| | FFS | Survie à 5 ans (%) | Risque relatif |
|---|-----|--------------------|----------------|
| Protéinurie >1 g/24 h | | | |
| Créatininémie >140 µmol/l | 0 | 88,1 | 0,62 |
| Atteinte digestive spécifique | 1 | 74,1* | 1,35 |
| Cardiomyopathie spécifique | ≥ 2 | 54,1** | 2,40 |
| Atteinte neurologique centrale spécifique | | | |

*p < 0,005 et **p < 0,0001 par comparaison avec les patients dont le FFS = 0

« Atteinte digestive spécifique » : inclut les atteintes digestives graves liées à la vascularite (hémorragie digestive, perforation(s) digestive(s), infarctus mésentérique, pancréatite, etc.). Cholécystite ou appendicite spécifiques et isolées ne sont pas associées à un mauvais pronostic (à condition d'être traitée de façon adéquate et rapide, en particulier par chirurgie).

« Cardiomyopathie spécifique » : n'inclut pas la péricardite, ni les troubles du rythme supraventriculaire bénins (tachycardie sinusale, ESSV, etc.).

« Atteinte neurologique centrale spécifique » : incluent les atteintes de l'ensemble du système nerveux central (accident vasculaire, pachyméningite, atteinte pituitaire, etc.) 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, etc.) sont inclus également.

Annexe 4. Liste alphabétique des associations de patients et liens utiles

Informations destinées aux professionnels de santé :

- Centre national de référence des maladies vasculaires rares (dysplasie, Ehlers-Danlos, mais aussi artérite de Takayasu et maladie de Buerger), <http://www.maladiesvasculairesrares.com/>
- *Club Rhumatisme et Inflammation*, <http://www.cri-net.com/default.asp> Cleveland Clinic, Cleveland, OH, États-Unis, <http://www.clevelandclinic.org/arthritis/vasculitis/default.htm>
- EUVAS – *European Vasculitis Study Group* (Groupe européen d'étude des vascularites), <http://www.vasculitis.org/>
- GFEV – Groupe français d'étude des vascularites, Paris, <http://www.vascularites.org>
- *Johns Hopkins Vasculitis Center, Division of Rheumatology at Johns Hopkins*, Baltimore, Maryland, États-Unis, <http://vasculitis.med.jhu.edu/index.html>
- Orphanet, <http://www.orpha.net/>
- Site Web du Consortium de Recherche (États-Unis) sur les vascularites, <http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/vcrc/index.htm>
- SNFMI, Société nationale française de médecine interne, <http://www.snfmi.org/>
- Société française de néphrologie, <http://www.soc-nephrologie.org/index.htm>

Informations destinées aux patients :

- Alliance maladies rares, <http://www.alliance-maladies-rares.org/>
- Association canadienne d'entraide des patients atteints de maladie de Wegener, <http://www.wgsg.ca/index.htm>
- Association vascularites – Fenix (<http://www.asso.orpha.net/FENIX> en cours de construction)
- *Churg Strauss Syndrome Association*, <http://www.cssassociation.org/default.asp>
- *Churg-Strauss Syndrome International Support Group*, <http://www.churg-strauss.com/Index.htm>
- EURORDIS, Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, <http://www.eurordis.org/sommaire.html>
- FMO – Fédération des maladies orphelines, <http://www.maladies-orphelines.fr>

- Maladies Rares Info Services – Plate-forme Maladies Rares – 102, rue Didot – 75014 Paris. Tél. Azur : 0 810 63 19 20 (prix d'un appel local) E-mail : info-services@maladiesrares.org, site Web : <http://www.maladiesraresinfo.org/>
- Orphanet, <http://www.orpha.net/>
- *Paediatric Rheumatology InterNational Trials Organisation* (PRINTO) et de la *Paediatric Rheumatology European Society* (PReS), <http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/>
- *Polyarteritis Nodosa Research and Support Network*, <http://www.pansupport.org/>
- VF – Vasculitis Foundation, <http://www.wgassociation.org/>
- Wegener Infos Vascularites, Mr Bernard PIASTRA, Route Vichy, 03120 Isserpent, mail : wegener.infos.vascularites@orange.fr ; <http://asso.orpha.net/WIV>

Annexe 5. Schémas de prescription et de décroissance des corticoïdes en Europe et aux États-Unis

La corticothérapie de la plupart de VNS concernées par ce PNDS repose sur la prednisone orale :

- Prescrite à la dose initiale de 1 mg/kg/jour.
- Un bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/jour (selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient) peut être effectué pendant 1 à 3 jours consécutifs (avant de prendre le relais par la prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour).
- Après un traitement de 3 à 4 semaines de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour, les corticoïdes doivent être diminués progressivement, sans descendre en dessous de 15 mg/jour avant le 4^{ème} mois.

Il n'existe pas de schéma de décroissance validé au niveau international. Il varie de 6 mois (protocoles nord-américains) à environ 18 mois (protocoles européens). On propose en France de suivre, en l'absence d'étude disponible, un schéma intermédiaire d'une durée de 12 à 18 mois.

| Délai depuis le début du traitement | EUROPÉENS EUVAS | | ÉTATS-UNIS |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------|
| | Mg/kg/jour CYCAZAREM | Mg/jour pour 60 kg CYCAZAREM | Mg/jour pour 60 kg WGET |
| 0 | 1 | 60 | 60 |
| 1 semaine | 0,75 | 45 | 60 |
| 2 semaines | 0,5 | 30 | 60 |
| 3 semaines | 0,4 | 25 | 60 |
| 4 semaines | 0,4 | 25 | 60 |
| 6 semaines | 0,33 | 20 | 40 |
| 8 semaines | 0,25 | 15 | 20 |
| Prednisone en mg/j | | | |
| 12 semaines | 15 | 15 | 15 |
| 16 semaines | 12,5 | 12,5 | 8 |
| 6 mois | 10 | 10 | 0 |
| 12-15 mois | 7,5 | 7,5 | |
| 15-18 mois | 5 | 5 | |

Annexe 6. Adaptation des doses de cyclophosphamide en fonction de l'âge et de la fonction rénale et précautions d'emploi

| Proposition d'adaptation des doses de cyclophosphamide IV – d'après les recommandations en cours de rédaction par les membres de l'EUVAS. | | |
|---|---|--|
| Âge | À compter du 4 ^{ème} bolus ET Si Créatininémie <300 µmol/l ou DFG > 25 ml/min | 3 premiers bolus J 1, J 15, J 30 ET/OU Si Créatininémie > 300 µmol/l ou DFG < 25 ml/min |
| < 65 ans | 700 mg/m ² | 600 mg/m ² |
| > 65 ans | 600 mg/m ² | 500 mg/m ^{2*} |

* Un protocole est en cours en France pour les sujets âgés de plus de 65 ans comparant cette dose conventionnelle de 500 mg/m² à une dose fixe de 500 mg/bolus (CORTAGE).

La dose maximale de chaque bolus est limitée à 1 200mg.

Une hydratation préalable et durant la perfusion est indispensable. Elle est complétée par la prescription de mesna (prescrit dans certains cas pour des doses de cyclophosphamide plus faibles que dans l'AMM)⁶, administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide :

- 1/3 de la dose équivalente de cyclophosphamide (en mg) à H0 ;
- puis 2/3 de la dose à fin de la perfusion (90^{ème} minute) ;
- et 2/3 de la dose à H 4, par voie orale.

Un traitement par mesna (prescrit dans certains cas pour des doses de cyclophosphamide plus faibles que dans l'AMM)⁵ peut également être associé en cas de prise de cyclophosphamide par voie orale (dose équivalente quotidienne en mg).

Ces mesures visent à prévenir la cystite hémorragique et pourraient réduire le risque de cancer de la vessie.

⁶ Indications du mesna dans l'AMM : « prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide à fortes doses : ≥ 600 mg/m², ifosfamide quelle que soit la dose) ».

La surveillance du traitement par cyclophosphamide repose sur une NFS-plaquettes 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 leucocytes totaux sont $< 4,10^9/l$ à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25 %, voire reportée en cas de cytopénie franche (polynucléaires neutrophiles $< 1\ 000/mm^3$) (en essayant de ne pas repousser de plus de 2 semaines le traitement, auquel cas une autre thérapeutique devra être discutée).

Annexe 7. Adaptation des doses et précautions d'emploi de l'azathioprine

L'azathioprine est administrée par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises quotidiennes, sans dépasser 200 mg/j, et en arrondissant à la dose multiple de 25 mg inférieure (par exemple, pour un patient de 70 kg, la dose sera de 125 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.

À l'inverse, le médecin peut diminuer la dose quotidienne (définie à 2 mg/kg/j) 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, selon les critères de l'OMS, le traitement devra être définitivement interrompu.

Lors de la décision d'introduction ou d'augmentation de la dose d'azathioprine, le médecin peut, dans le cadre de ses pratiques usuelles, effectuer un dosage des métabolites de l'azathioprine et/ou une étude pharmacogénétique de l'activité de la thiopurine méthyl-transférase (TPMT), enzyme responsable de l'élimination de l'azathioprine, dont des variants (déficits) sont associés à la survenue de toxicités hématologiques chez des patients traités, ou à une diminution d'efficacité thérapeutique de l'azathioprine chez les sujets ayant une activité élevée. Ces dosages sont hors nomenclature, et leurs indications ne sont pas validées de façon consensuelle.

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

Schéma de prescription habituel de l'azathioprine prescrit pour une durée de 18 mois (durée optimale non définie – le traitement dure habituellement de 12 à 36 mois) :

| Délai depuis le début du traitement | AZATHIOPRINE (mg/kg/j) |
|--|------------------------|
| J0 et/ou en relais du CYCLOPHOSPHAMIDE | 2 (maxi 200 mg) |
| 6 ^{ème} mois | 2 |
| 12 ^{ème} mois | 1,5 |
| 15 ^{ème} mois | 1 |
| 18 ^{ème} mois | Arrêt |

La surveillance comprend la réalisation régulière d'une numération formule sanguine, des plaquettes et des transaminases (ASAT ou ALAT) tous les 15 jours pendant 1 mois, puis tous les 2 à 3 mois jusqu'à arrêt (au minimum).

Si les leucocytes totaux sont inférieurs à $4.10^9/l$, le traitement sera transitoirement interrompu, puis repris à une dose réduite de 25 % lorsque les leucocytes totaux seront à nouveau supérieurs à $4.10^9/l$. L'interruption définitive du traitement devra être discutée si les leucocytes totaux sont inférieurs à $1.10^9/l$ ou demeurent inférieurs à $4.10^9/l$ après 2 semaines d'interruption. Il en est de même en cas de thrombopénie, anémie, hypogammaglobulinémie sévère ou de perturbation du bilan hépatiques (transaminases > 2N).

Annexe 8. Adaptation des doses et précaution d'emploi du méthotrexate

Le méthotrexate est habituellement prescrit à la dose de 0,3 mg/kg/semaine sans dépasser 20 mg/semaine pendant les 15 premiers jours. Si la tolérance clinique et biologique est satisfaisante, la dose pourra être augmentée à 25 mg/semaine par la suite, par palier de 5 mg tous les 15 jours, puis maintenu à cette dose jusqu'à la fin du traitement.

Une supplémentation en acide folique (de préférence à l'acide folinique qui peut cependant être utilisée), à la dose de 5 mg/semaine, 48 heures après la prise du méthotrexate, est nécessaire pour en réduire la toxicité potentielle, en particulier muqueuse.

La numération sanguine sera habituellement surveillée tous les 15 jours en début de traitement pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois au minimum jusqu'à son arrêt.

Le méthotrexate est excrété par le rein, et son utilisation est déconseillée si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, et doit être prudente si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min.

L'association du méthotrexate et du sulfaméthoxazole/triméthoprime augmente les risques de toxicité hématologique. Cette association doit donc être prescrite avec une extrême prudence, et impose une surveillance étroite si elle est nécessaire. En pratique, la prévention de la pneumocystose est indiquée si les lymphocytes T CD4+ sont inférieurs à 250/mm³. Dans cette situation, il est préférable de proposer des aérosols de 300 mg de pentamidine tous les 21 – 28 jours en prévention de la pneumocystose, plutôt que le sulfaméthoxazole/triméthoprime.

Schéma de prescription habituel du méthotrexate prescrit pour une durée de 18 mois (durée optimale non définie – le traitement dure habituellement de 12 à 36 mois) :

| Délai depuis le début du traitement | METHOTREXATE (mg/kg/sem) |
|---|--------------------------|
| J 0 et/ou en relais du CYCLOPHOSPHAMIDE | 0,3 (maxi 25 mg/sem) |
| 6 ^{ème} mois | 0,3 |
| 12 ^{ème} mois | 0,3 |
| 15 ^{ème} mois | 0,3 |
| 18 ^{ème} mois | Arrêt * |

* Décroissance possible du méthotrexate de 2,5 mg tous les mois en fin de traitement, avant son arrêt.

Annexe 9. Adaptation des doses et précautions d'emploi du mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil n'a pas encore l'AMM dans les maladies systémiques (AMM pour la prévention du rejet de greffe d'organe). Il est cependant de plus en plus utilisé dans le traitement du lupus, et maintenant de certaines vascularites systémiques. Une étude européenne est en cours (IMPROVE), dont les résultats devraient préciser le rôle et l'efficacité exacte de ce traitement en entretien au cours des vascularites associées aux ANCA. Un protocole européen (MYCYC) doit prochainement étudier sa place éventuelle en traitement d'induction.

La dose initiale prescrite en entretien est habituellement de 2 g/jour. Cette dose peut être atteinte progressivement, en commençant par 500 mg x 3/jour pendant 15 jours, et en augmentant à 2 g/jour ensuite, en fonction de la tolérance clinique (diarrhées en particulier). En cas de diarrhée apparaissant à la dose de 2 g par jour, le patient pourra être maintenu à 1,5 g/j, en essayant à nouveau de passer à 2 g au bout d'un mois si possible. Si le patient ne tolère qu'une dose de 1,5 g/j, voire 1 g/j, cette dose sera maintenue jusqu'à la fin du traitement si la rémission est maintenue.

Schéma de prescription habituel du mycophénolate mofétil prescrit pour une durée de 18 mois (durée optimale non définie – le traitement dure habituellement de 12 à 36 mois) :

| Délai depuis le début du traitement | MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (g/j) |
|--|------------------------------------|
| J 0 et/ou en relais du CYCLOPHOSPHAMIDE | 2 |
| 6 ^{ème} mois | 2 |
| 12 ^{ème} mois | 1,5 |
| 15 ^{ème} mois | 1 |
| 18 ^{ème} mois | Arrêt * |

En l'état actuel des connaissances, il est déconseillé de prescrire une dose de 3 g/j.

La numération formule sanguine sera habituellement surveillée tous les 15 jours en début de traitement pendant 1 mois, puis tous les 2 à 3 mois au minimum jusqu'à son arrêt.

Achévé d'imprimer en xxxxxx - Imprimerie Moderne de l'Est - Dépôt Légal Mois aaaa (Corps de
texte 3)



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

CODE Étude (rempli par le Service communication)