

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Vascularites associées aux ANCA



2026

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide du :

Groupe Français d'Étude des Vascularites

Et de la

Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R)

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS «Vascularites associées aux ANCA »

Ce PNDS a été coordonné par le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV).

Groupe rédactionnel de l'actualisation

Dr AUGUSTO Jean-François Benoit, Néphrologie, CHU Angers
Dr BILLET Anne-Claire, Médecine Interne, CHU Lyon
Pr BONNOTTE Bernard, Médecine Interne, CHU Dijon
Dr BRILLAND Benoit, Néphrologie, CHU Angers
Dr CHARLES Pierre, Médecine Interne, Institut Mutualiste Montsouris
Pr CHAUVEAU Dominique, Néphrologie, CHU Toulouse
Pr CORNEC Divi, Rhumatologie, CHU Brest
Pr COTTIN Vincent, Pneumologie, CHU Lyon
Dr COUV RAT-DEVERGNE, Néphrologie, CH La Roche Sur Yon
Dr DUREL Cécile-Audrey, Médecine Interne, CHU Lyon
Pr FAGUER Stanislas, Néphrologie, CHU Toulouse
Pr GUILLEMINOT Laurent, Pneumologie, CHU Toulouse
Pr GUILLEVIN Loïc, Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP
Pr JOURDE-CHICHE Noémie, Néphrologie, CHU Marseille, AP-HP
Pr KARRAS Alexandre, Néphrologie, CHU HEGP, AP-HP
Dr LA CROIX Candice, ORL, CHU Cochin, AP-HP
Dr MOUCHON Emmanuel, ORL, CHU Toulouse
Pr MOUTHON Luc, Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP
Pr NEEL Antoine, Médecine Interne, CHU Nantes
Pr PUECHAL Xavier, Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP
Pr PUGNET Grégory, Médecine Interne, CHU Toulouse
Dr QUEMENEUR Thomas, Médecine Interne, Hôpital Saint-Philibert, Lille
Pr SAMSON Maxime, Médecine Interne, CHU Dijon
Pr TAILLE Camille, Pneumologie, CHU Bichat, AP-HP
Pr TERRIER Benjamin, Médecine Interne, CHU Cochin, AP-HP
Dr THIETART Sara, Gériatrie, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Groupe multidisciplinaire de relecture

Pr AUDEMARD-VERGER Alexandra, Médecine interne, CHRU Tours
Pr AUDARD Vincent, Néphrologie, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
Pr AUGUSTO Jean-François, Néphrologie, CHU Angers
Dr BETTACCHIOLI Eléonore, Biologie médicale-Immunologie, Brest
Dr BILLET Anne-Claire, Médecine Interne, CHU Lyon
Dr BONNIAUD Philippe, Pneumologie, CHU Dijon
Pr BONNOTTE Bernard, Médecine interne, CHU Dijon
Dr BRILLAND Benoit, Néphrologie, CHU Angers

Pr CACOUB Patrice, Médecine interne, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP
Dr CHARLES Pierre, Médecine Interne, Institut Mutualiste Montsouris
Pr CHAUVEAU Dominique, Néphrologie, CHU Toulouse
Dr CHAUVEAU-JOUE Pascale, Médecine interne et maladies infectieuses, CH Troyes
Pr CORNEC Divi, Rhumatologie, CHU Brest
Pr COTTIN Vincent, Pneumologie, Pneumologie, CHU Lyon
Dr COUV RAT-DEVERGNE Grégoire, Néphrologie, CH La Roche Sur Yon
Pr DAUGAS Eric, Néphrologie, CHU Bichat, AP-HP
Pr DE BOYSSON Hubert, Médecine interne, CHU Caen
Dr DUREL Cécile-Audrey, Médecine Interne, CHU Lyon
Pr EBBO Mikael, Médecine interne, CHU Marseille
Pr EL KAROUI Khalil, Néphrologie, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
Pr FAGUER Stanislas, Néphrologie, CHU Toulouse
Dr GROH Matthieu, Médecine interne et immunologie clinique, Hôpital Foch, Suresnes
Pr GUILLEVIN Loïc, Médecine interne, CHU Cochin, Paris
Pr GUILPAIN Philippe, Médecine interne, CHU Montpellier
Pr GUILLEMINAULT Laurent, Pneumologie et allergologie, CHU Toulouse
Pr HACHULLA Eric, Médecine interne et immunologie clinique, CHU Lille
Pr HOT Arnaud, Médecine interne, CHU Lyon
Dr JACHIET Marie, Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris
M. JEAN Thierry, Association de patients France Vascularites
Pr JOURDE-CHICHE Noémie, Néphrologie, CHU Marseille
Pr KARRAS Alexandre, Néphrologie, CHU HEGP, AP-HP
Dr KERAEN Jérémy, Médecine interne et immunologie clinique, CH Quimper
Pr JOUNEAU Stéphane, Pneumologie, CHU Rennes
Dr LA CROIX Candice, ORL, CHU Cochin, AP-HP
Pr LAZARO Estibaliz, Médecine interne, CHU Bordeaux
Pr LEGA Jean-Christophe, Médecine interne, CHU Lyon
Dr LEGENDRE Paul, Médecine interne et immunologie clinique, CH Le Mans
Dr LIFERMANN François, Médecine interne, CH Dax
Dr MOUCHON Emmanuel, ORL, CHU Toulouse
Pr MORANNE Olivier, Néphrologie, CHU Nîmes
Pr MOUTHON Luc, Médecine interne, CHU Cochin, Paris
Dr MAILLARD Hélène, Médecine interne et immunologie clinique, CHU Lille
Dr MESBAH Rafik, Médecine interne, CH Boulogne
Dr MOREL-MAILLARD Nathalie, Médecine Générale et Médecine Interne, CHU Bordeaux
Pr NÉEL Antoine, Médecine interne, CHU Nantes
M. OLES Christian, Association de patients France Vascularites
Dr OUTH Roderau, Médecine interne, CH Perpignan
Dr PAGNOUX Christian, Médecine interne, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada
Pr PAPO Thomas, Médecine interne, CHU Bichat, AP-HP
Dr POINDRON Vincent, Médecine interne, CHU de Strasbourg
Pr PUÉCHAL Xavier, Rhumatologie, CHU Cochin, Paris
Pr PUGNET Grégory, Médecine interne, CHU Toulouse
Dr QUEMENEUR Thomas, Médecine interne, Hôpital Saint-Philibert, Lille
Dr REMY Philippe, Néphrologie, CHU Henri Mondor, AP-HP

Pr RICHEZ Christophe, Rhumatologie, CHU Bordeaux
Pr RIGOTHIER Claire, Néphrologie, CHU Bordeaux
Pr SAMSON Maxime, Médecine interne, CHU Dijon
Dr SMETS Perrine, Médecine interne, CHU Clermont-Ferrand
Mme STEINL-STHAL Isabelle, Association de patients France Vascularites
Pr TAILLE Camille, Pneumologie, CHU Bichat, AP-HP
Pr TERRIER Benjamin, Médecine interne, Hôpital Cochin, Paris
Dr THIÉTART Sara, Gériatrie, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP
Dr TITECA-BEAUPORT Dimitri, Néphrologie, CHU Amiens
Dr TREFOND Ludovic, Médecine interne, CHU Clermont-Ferrand
Dr VANDEGHEYNST Frédéric, Médecine interne, Hôpital Erasme, Bruxelles

Ce travail a été soutenu dans le cadre du Plan National des Maladies Rares par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du Ministère français des Solidarités et de la Santé, qui n'a exercé aucun rôle dans le processus de recherche ni dans les conclusions qui en ont été tirées.

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'informer les professionnels de santé de la prise en charge optimale et du parcours de soins d'un patient chez qui un diagnostic de vascularite associée aux ANCA : granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement granulomatose de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (anciennement syndrome de Churg-Strauss), polyangéite microscopique (PAM).

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de groupe de maladies rares sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

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

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

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Durant la phase de rédaction, chaque groupe de rédaction composé d'un trinôme ou d'un quatuor a réalisé une analyse de la littérature en langue anglaise et française avant de proposer des recommandations accompagnées d'un argumentaire scientifique détaillé.

Par la suite, une réunion en visioconférence a été organisée où tous les rédacteurs ainsi que les relecteurs ont pu discuter collégialement de chacune de ces recommandations.

Ensuite, toutes les recommandations établies lors de cette première phase ont été soumises à une série de votes selon une méthode de type Delphi à tous les rédacteurs et tous les relecteurs afin de ne retenir que les recommandations consensuelles (obtenant un pourcentage d'approbation et un niveau de concordances élevés).

Le document final a ensuite été réalisé à partir de la précédente version du PNDS « Vascularites nécrosantes systémiques » en actualisant les parties générales et en modifiant toutes les parties traitant du diagnostic et de la prise en charge avec les nouvelles recommandations établies précédemment.

GPA/PAM

Objectifs de traitement et critères de réponse

► Énoncé de la recommandation

L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission complète, précoce et soutenue et de limiter le risque de rechute afin de limiter les séquelles liées à la maladie, tout en minimisant les effets secondaires liés au traitement. Il n'y a, à ce jour, pas de critères objectifs validés et facilement applicables en pratique clinique permettant d'évaluer la réponse. En recherche, la rémission complète est définie par un BVAS nul. En pratique clinique, la rémission est évaluée par les données cliniques et l'ensemble des examens paracliniques que le praticien juge nécessaire d'obtenir pour confirmer l'absence d'activité de la vascularite. Il est important de différencier les manifestations liées à l'activité de la maladie, aux séquelles ou aux complications notamment infectieuses ou néoplasiques du traitement.

► Argumentaire

Objectifs du traitement

La **rémission complète** des vascularites associées aux ANCA (VAA), granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM), est définie au cours des essais cliniques par un BVAS nul¹. Cette absence de maladie active ne signifie pas que tous les paramètres de surveillance retournent aux valeurs normales (exemple : disparition de l'hématurie, mais persistance d'une protéinurie ou d'une insuffisance rénale séquellaire). La **rémission partielle**, plus difficile à qualifier, n'a pas de définition consensuelle². Dans le cas d'une atteinte rénale, il peut s'agir d'une hématurie ou d'une protéinurie persistante alors que l'on assiste, en parallèle, à une amélioration de la créatinine sérique et à la disparition des signes extrarénaux de la maladie. La rémission partielle pourrait toutefois traduire un processus évolutif latent qui pourrait entraîner des lésions progressives et irréversibles, augmenter le risque de rechute⁴, et nécessiter un traitement supplémentaire. La **rechute** est définie par la réapparition de signes d'activité après l'obtention d'une rémission de la VAA. Là encore, les définitions varient². Il a été montré que les rechutes mineures exposaient au risque de rechute majeure, à d'autres rechutes et nécessitent, en dehors d'une augmentation transitoire des corticoïdes, une modification du traitement immunosuppresseur⁵. Faute de définition consensuelle, mais également de données probantes, aucune recommandation internationale ne définit clairement les objectifs du traitement dans les VAA (KDIGO 2024⁶, EULAR 2022⁷, ACR/VF 2021⁸). Toutefois, il a été démontré que l'obtention d'une rémission précoce (avant 3 mois) et prolongée (jusqu'à 6 mois) était associée à une meilleure survie qu'une rémission plus tardive (entre 3 et 6 mois), qu'à la survenue de rechute entre 3 et 6 mois ou qu'à l'absence de réponse⁹. Il a également été démontré que l'objectif thérapeutique doit être la rémission complète, la rémission partielle (BVAS ≤ 3 et prednisone $\leq 7,5$ mg par jour) s'associant à plus de séquelles à 5 ans de suivi⁴. Ainsi, l'**objectif du traitement** de la GPA et de la PAM devrait donc être l'obtention d'une **rémission complète** précoce et prolongée, la diminution du risque de rechute en limitant les séquelles liées à la maladie et à ses traitements. Améliorer les paramètres de qualité de vie (QoL) affectés par la maladie et maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou scolaire et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou scolaire et/ou professionnelle sont également des objectifs à atteindre.

Incertitudes

Rémission sérologique

Plusieurs études montrent que l'absence de rémission sérologique (re-positivation, persistance, ou élévation du titre des ANCA) est associée à une augmentation du risque de rechute¹⁰⁻¹², notamment dans 2 méta-analyses^{13,14}. Cela est d'autant plus vrai qu'il s'agit de patients avec PR3-ANCA¹⁵⁻¹⁷ ou présentant une atteinte rénale initiale¹⁰. Il a également été retrouvé que la non-rémission ou la rechute sérologique était associée à la dégradation de la fonction rénale et à la survie rénale¹⁸⁻²¹. La sérologie à 6 mois (par rapport au profil évolutif) n'est, à elle seule, pas associée à la survie rénale^{22,23}. Ainsi, si l'évolution des ANCA ne semble pas à ce jour devoir à elle seule guider les traitements (aucun essai « treat-to-target » n'a été construit pour répondre à cette question), elle doit au minimum amener à adapter la surveillance.

D'autres marqueurs sont à l'étude afin d'individualiser au mieux la prise en charge des patients (cf. question « place des biomarqueurs »).

Rémission clinique

Sur le plan général : La définition de la rémission clinique basée uniquement sur le BVAS est limitée. Certaines atteintes d'organes ne sont pas considérées et l'évolution insidieuse de la maladie sans franche traduction clinique non plus. Un travail est en cours à l'échelle internationale pour définir de nouveaux critères de rémission complète et partielle, qui seront probablement utilisés dans les prochains essais cliniques.

Sur le plan rénal : La définition de la rémission rénale selon le BVAS est tout aussi limitée. Elle repose principalement sur 3 paramètres clés : protéinurie, hématurie et créatininémie (aucun n'étant nouveau ou n'ayant évolué dans les 4 précédentes semaines). Toutefois chacun d'entre eux a une valeur pronostique qui justifie une surveillance rapprochée. Il a été montré que l'hématurie persiste dans 40-60% des cas²³⁻²⁹ et que la protéinurie persiste dans 30-50% des cas^{29,30}, de l'ordre de 0,2 à 0,7 g/24h^{23,26,27,29} lors de la rémission. La persistance d'une hématurie était associée au risque de rechute rénale²⁷⁻²⁹ mais pas à la survie rénale^{23,27-29}. La persistance d'une protéinurie était associée à la survie rénale dans certaines études^{23,29}, mais pas dans d'autres³¹. Elle était également associée au risque de rechute²⁹. L'hématurie, l'évolution de la CRP ou du titre d'ANCA et le jugement clinique ne permettent pas de prédire l'existence de signes histologiques d'activité lorsqu'une biopsie de contrôle était réalisée³². Concernant la récupération de la fonction rénale, celle-ci survient essentiellement dans les 3 premiers mois de traitement, est moindre entre 3 et 6 mois et est faible entre 6 et 12 mois^{33,34}. La récupération rénale pourrait dépendre du type d'ANCA, de l'histologie et des traitements³⁵⁻³⁷, y compris du traitement par échanges plasmatiques (analyse post-hoc de l'étude PEXIVAS présentée au congrès « International Vasculitis Workshop 2024 » par B. Odler, non encore publiée). La fonction rénale au cours du suivi était plus fortement associée à la survie rénale que la fonction rénale au diagnostic^{29,33}. Si une activité de la vascularite peut être suspectée en cas de persistance d'anomalies urinaires, une origine urologique doit également être évoquée (toxicité vésicale du cyclophosphamide, lithiase...). Une évolution non satisfaisante de la fonction rénale, une protéinurie élevée ou s'aggravant anormalement rapidement (néphrotique) doit alors faire discuter la réalisation d'une biopsie rénale au cours du suivi³², comme cela est la norme au cours de la néphropathie lupique ou de la transplantation rénale.

Ainsi, sur le plan rénal, l'objectif est au moins une stabilisation, mais surtout une amélioration de la fonction rénale dans les 3 premiers mois avec la protéinurie la plus faible possible et l'absence

d'hématurie d'origine glomérulaire (cf question « néphroprotection »).

Sur le plan ORL et pulmonaire : Dans la GPA la persistance à bas bruit de signes ORL (rhinite crou-teuse, otite) ou pulmonaires (par exemple, nodules et/ou condensations parenchymateux) est fréquente et d'interprétation difficile. Ces signes peuvent résulter de séquelles, des phénomènes de surinfection, mais aussi d'une authentique inflammation granulomateuse persistante à bas bruit (« grumbling disease »). L'apparition d'une sténose sous-glottique peut témoigner d'une au-thentique évolutivité de la vascularite, mais aussi de phénomènes cicatriciels susceptibles d'évo-luer pour leur propre compte, sans effet des immunosuppresseurs. Ainsi, une évaluation par un spécialiste expérimenté et le recours à une éventuelle biopsie doivent être discutés avant d'en-visager une escalade thérapeutique.

► Références

1. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vas-culitis Activity Score (version 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(12):1827-1832. doi:10.1136/ard.2008.101279
2. Monti S, Quinn KA, Christensen R, et al. Use and reporting of outcome measures in ran-domized trials for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a systematic litera-ture review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(6):1314-1325. doi:10.1016/j.semar-thrit.2020.09.010
3. Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westman KW, et al. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology*. 2019;58(1):103-109. doi:10.1093/rheumatology/key260
4. Delvino P, Sardanelli F, Monti S, et al. Remission and Low Disease Activity in Granulo-matosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: Prevalence and Impact on Damage Ac-crual. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(5):1158-1165. doi:10.1002/acr.24958
5. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineu-trophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheu-matol*. 2015;67(6):1629-1636. doi:10.1002/art.39104
6. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney International*. 2024;105(3):447-449. doi:10.1016/j.kint.2023.10.009
7. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the man-agement of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. Published online March 16, 2023;ard-2022-223764. doi:10.1136/ard-2022-223764
8. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vascu-litis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associ-ated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1088-1105. doi:10.1002/acr.24634
9. Gopaluni S, Flossmann O, Little MA, et al. Effect of Disease Activity at Three and Six Months After Diagnosis on Long-Term Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Asso-ciated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(5):784-791. doi:10.1002/art.40776
10. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, et al. ANCA as a Predictor of Relapse: Useful in Patients with Renal Involvement But Not in Patients with Nonrenal Disease. *Journal of the Amer-ican Society of Nephrology*. 2015;26(3):537-542. doi:10.1681/ASN.2013111233

11. Casal Moura M, Specks U, Tehranian S, et al. Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement. *CJASN*. 2023;18(1):47-59. doi:10.2215/CJN.06460622
12. McClure ME, Wason J, Gopaluni S, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(5):217-223. doi:10.1097/RHU.0000000000001030
13. Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ. Serial ANCA Determinations for Monitoring Disease Activity in Patients With ANCA-Associated Vasculitis: Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;47(1):15-23. doi:10.1053/j.ajkd.2005.09.022
14. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology*. 2012;51(1):100-109. doi:10.1093/rheumatology/ker280
15. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1700-1710. doi:10.1002/art.39637
16. van Dam LS, Dirikil E, Bredewold EW, et al. PR3-ANCAs predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(8):1408-1417. doi:10.1093/ndt/gfaa066
17. Thompson GE, Fussner LA, Hummel AM, et al. Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3 in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol*. 2020;11:2053. doi:10.3389/fimmu.2020.02053
18. Franssen CF, Stegeman CA, Oost-Kort WW, et al. Determinants of renal outcome in anti-myeloperoxidase-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(10):1915-1923.
19. Oristrell J, Loureiro-Amigo J, Solans R, et al. Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns. *Clin Exp Immunol*. 2021;203(2):209-218. doi:10.1111/cei.13530
20. Aljuhani M, Makati D, Hoff A, et al. Antibody subtypes and titers predict clinical outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):965-972. doi:10.1007/s00296-021-04802-w
21. Samoreau C, Piccoli GB, Martin C, et al. Association between kinetic of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA), renal survival and relapse risk in ANCA-glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Published online August 31, 2022:gfac240. doi:10.1093/ndt/gfac240
22. McDermott G, Fu X, Cook C, et al. The effect of achieving serological remission on subsequent risk of relapse, end-stage renal disease and mortality in ANCA-associated vasculitis: a target trial emulation study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(10):1438-1444. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222439
23. Boud'hors C, Riou J, Fage N, et al. Adding 6-month parameters for the prediction of kidney prognosis in ANCA-associated glomerulonephritis. *Clinical Kidney Journal*. Published online July 4, 2023:sfad157. doi:10.1093/ckj/sfad157
24. Chen TK, Murakami C, Manno RL, Geetha D. Hematuria duration does not predict kidney function at 1 year in ANCA-associated glomerulonephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):198-201. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.03.008
25. Oomatia A, Moran SM, Kennedy C, et al. Prolonged Duration of Renal Recovery Following ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 2016;43(2):112-119.

doi:10.1159/000444925

26. Lv L, Chang DY, Li ZY, Chen M, Hu Z, Zhao MH. Persistent hematuria in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis during clinical remission: chronic glomerular lesion or low-grade active renal vasculitis? *BMC Nephrol.* 2017;18(1):354. doi:10.1186/s12882-017-0763-7
27. Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, et al. Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Am J Nephrol.* 2019;49(6):479-486. doi:10.1159/000500352
28. Rhee RL, Davis JC, Ding L, et al. The Utility of Urinalysis in Determining the Risk of Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(2):251-257. doi:10.2215/CJN.04160417
29. Benichou N, Charles P, Terrier B, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney International.* Published online March 2023:S0085253823001680. doi:10.1016/j.kint.2023.02.029
30. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):177-184. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203927
31. de Joode AAE, Sanders JSF, Stegeman CA. Renal Survival in Proteinase 3 and Myeloperoxidase ANCA-Associated Systemic Vasculitis. *CJASN.* 2013;8(10):1709-1717. doi:10.2215/CJN.01020113
32. Chapman GB, Farrah TE, Chapman FA, et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2022;61(5):1966-1974. doi:10.1093/rheumatology/keab695
33. Brilland B, Boud'hors C, Copin MC, et al. Assessment of Renal Risk Score and Histopathological Classification for Prediction of End-Stage Kidney Disease and Factors Associated With Change in eGFR After ANCA-Glomerulonephritis Diagnosis. *Front Immunol.* 2022;13:834878. doi:10.3389/fimmu.2022.834878
34. Lepeytre F, Royal V, Lavoie PL, et al. Estimating the Change in Renal Function During the First Year of Therapy in ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney International Reports.* 2019;4(4):594-602. doi:10.1016/j.ekir.2019.02.005
35. Zaworski J, Gnemmi V, Bataille P, et al. Early Renal Recovery after the First Flare of Pauci-Immune Glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2022;53(1):59-68. doi:10.1159/000520285
36. Lee T, Gasim A, Derebail VK, et al. Predictors of Treatment Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis with Severe Kidney Failure. *CJASN.* 2014;9(5):905-913. doi:10.2215/CJN.08290813
37. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Chances of Renal Recovery for Dialysis-Dependent ANCA-Associated Glomerulonephritis. *JASN.* 2007;18(7):2189-2197. doi:10.1681/ASN.2007010066

Place du rituximab, du cyclophosphamide, et de la combinaison rituximab/cyclophosphamide au cours de la GPA et PAM

► Énoncé de la recommandation et niveau de preuve

Recommandation	Niveau de preuve
1. Chez les patients atteints de PAM sévère* ou de GPA systémique**, il est recommandé d'associer du cyclophosphamide ou du rituximab à la corticothérapie dans le traitement d'induction.	Niveau 1
2. Chez les patients atteints de PAM sans facteur de sévérité, un traitement d'induction par une corticothérapie seule peut être envisagé avec vérification de l'obtention et du maintien de la rémission. Le RTX peut être envisagé, en particulier si une épargne cortisonique est nécessaire.	Niveau 2
3. En traitement d'induction, en association à la corticothérapie, il est recommandé de recourir au RTX plutôt qu'au CYC chez les patients atteints de VAA en rechute, chez les femmes en période d'activité génitale, les enfants et adolescents, et avec un niveau de preuve plus faible, en cas de positivité des ANCA-PR3, de GPA, chez les personnes âgées ou en cas de nécessité d'obtenir une épargne cortisonique.	Rechute Niveau 1 Femme Niveau 1 Enfants Niveau 2 PR3 Niveau 4 GPA Niveau 2 Âgées Niveau 3 GCs Niveau 4
4. La discussion d'un traitement par RTX doit intégrer le contexte épidémique et/ou la susceptibilité individuelle du patient aux infections virales (SARS-CoV2/JC, etc...).	Niveau 2
5. Le RTX peut être administré en traitement d'induction sous forme de 4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m ² ou de 2 perfusions de 1 g à 14 jours d'intervalle.	4 perf Niveau 1 2 perf Niveau 4
6. Pour les formes granulomateuses menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel, comme une masse rétro-orbitaire ou une sténose trachéale, le RTX ou le CYC peuvent être proposés en traitement d'induction.	Niveau 3
7. Il est recommandé de recourir en traitement d'induction au CYC plutôt qu'au RTX en cas d'hémorragie alvéolaire sous ventilation mécanique.	Niveau 4
8. Dans le traitement d'induction, il est recommandé de privilégier l'utilisation du CYC, en association aux corticoïdes, en cas d'atteinte rénale sévère au diagnostic avec créatininémie > 354 µmol/L.	Niveau 1
9. Dans le traitement d'induction, chez les patients avec créatininémie > 354 µmol/L au diagnostic, une combinaison de CYC (faible dose) et de RTX peut être envisagée, en association avec les corticoïdes.	Niveau 2
10. En cas d'échec de la mise en rémission sous CYC, après avoir confirmé le diagnostic et éliminé une pathologie infectieuse intercurrente, il est recommandé de discuter le dossier avec un centre expert et d'envisager l'administration de RTX voire de CYC per os pour obtenir la rémission.	Niveau 2
11. En cas d'échec de la mise en rémission sous RTX, après avoir confirmé le diagnostic et éliminé une pathologie infectieuse intercurrente, il est recommandé de doser les CD19 résiduels de façon à rechercher des arguments pour une immunisation anti-RTX, de discuter le dossier avec un centre expert et d'envisager l'administration d'un autre anti-CD20 ou de CYC pour obtenir	Niveau 2

la rémission.	
---------------	--

*Les critères de sévérité d'une PAM sont les manifestations « sévères » et/ou à risque élevé de rechute qui regroupent (liste non restrictive à ces seules manifestations et à adapter à l'avis du clinicien) : cardiomyopathie spécifique, ischémie mésentérique spécifique, hémorragie intra-alvéolaire sévère avec détresse respiratoire, atteinte rénale spécifique active, accident vasculaire cérébral spécifique, atteinte de(s) paire(s) crânienne(s) et neuropathie périphérique.

**GPA systémique : toute GPA à l'exclusion des formes localisées.

► Argumentaire

1. Chez les patients atteints de PAM sévère* ou de GPA systémique**, il est recommandé d'associer du cyclophosphamide ou du rituximab à la corticothérapie dans le traitement d'induction.

Dans l'essai pivot RAVE ayant randomisé 99 patients atteints de GPA et 98 de PAM sévère (BVAS/GW ≥ 3), une mise en rémission avec sevrage de la prednisone a été obtenue chez 64 % des patients ayant reçu le rituximab et 53 % de ceux ayant été traités par le cyclophosphamide oral, validant la non-infériorité mais non la supériorité du RTX par rapport au CYC sur ce critère principal d'efficacité (1).

2. Chez les patients atteints de PAM sans facteur de sévérité, un traitement d'induction par une corticothérapie seule peut être envisagé avec vérification de l'obtention et du maintien de la rémission. Le RTX peut être envisagé, en particulier si une épargne cortisonique est nécessaire. En cas de traitement par corticothérapie initialement seule, l'essai CHUSPAN a montré, chez 66 patients atteints de PAM de bon pronostic (2), que 80 % d'entre eux ont atteint une rémission de plus de 3 mois avec une corticothérapie seule initiale et que la quasi-totalité des autres l'a atteint avec un traitement de seconde intention (3), avec une survie de 88 % à 9 ans (2). Cependant, 57 % des patients ayant atteint la rémission initialement ou après traitement de rattrapage ont rechuté, dont la majorité avec une rechute sévère (3), et la survie sans rechute n'était que de l'ordre de 20 % à 9 ans (2), justifiant la nécessité d'une surveillance prolongée chez ces patients, dont la majorité nécessitera une adaptation thérapeutique. L'existence initiale d'une mononeuropathie multiple est associée à un taux de rechute supérieur justifiant également l'adjonction du CYC en première intention (4). La toxicité potentielle du CYC n'incite pas à proposer cette thérapeutique en première intention chez les autres patients ayant un bon pronostic. Dans un essai ayant évalué l'adjonction de l'azathioprine à la corticothérapie qui a inclus 25 patients atteints de PAM de bon pronostic, ≥ 87 % des patients ont été mis en rémission mais 44 % étaient encore sous prednisone à 2 ans, un tiers ayant rechuté à 2 ans, sans signal d'efficacité de l'azathioprine, ce qui ne justifie pas de le recommander dans cette indication (5). Dans l'étude RITAZAREM, 66 des 69 patients, traités par RTX pour une PAM ou GPA en rechute mais sans manifestation sévère, étaient en rémission au 4^{ème} mois malgré l'utilisation initiale d'une corticothérapie à 30 mg/j (6,7). Aucune étude n'a comparé le RTX à un placebo en association à la corticothérapie chez ces patients.

3. En traitement d'induction, en association à la corticothérapie, il est recommandé de recourir au RTX plutôt qu'au CYC chez les patients atteints de VAA en rechute, chez les femmes en période d'activité génitale, les enfants et adolescents, et avec un niveau de preuve plus faible, en cas de positivité des ANCA-PR3, de GPA, chez les personnes âgées ou en cas de nécessité

d'obtenir une épargne cortisonique.

Dans l'étude RAVE, une analyse du critère principal d'efficacité était prévue spécifiquement chez les patients en rechute (1). Dans ce sous-groupe de patients, le taux de mise en rémission était significativement supérieur chez ceux traités par RTX (67 %) comparativement à ceux traités par CYC (42 %), justifiant l'utilisation préférentielle du biologique chez les patients avec une vascularite en rechute. La toxicité gonadique du CYC limite son utilisation chez la femme en période d'activité génitale. Chez les enfants et les adolescents, une vingtaine d'enfants atteints de vascularite associée aux ANCA ont été traités par RTX dans une étude ouverte, avec une tolérance et une efficacité comparables aux données obtenues chez l'adulte (8), ouvrant la voie à son autorisation de mise sur le marché et à une recommandation en faveur de son utilisation. Alors que dans l'étude RAVE, la randomisation des patients était stratifiée sur le type d'ANCA, la spécificité des ANCA n'affectait pas le critère principal de l'étude, lorsqu'il était analysé par des modèles de régression logistique (1). Par contre, une analyse post-hoc du sous-groupe de patients avec ANCA-PR3 de cet essai a montré un taux de mise en rémission supérieur avec un traitement d'induction par le RTX par rapport au CYC (65 % vs 48 % ; $p=0,04$) (9). Dans cette même étude qui a inclus 151 patients atteints de GPA, le taux de mise en rémission sans corticoïdes était aussi légèrement supérieur, mais sans atteindre la significativité, lorsqu'ils avaient été traités par RTX (63 %) plutôt que par CYC (50 %). Un essai émulé chez 194 patients atteints de GPA a montré que le taux de mise en rémission associée à une posologie de prednisone ≤ 10 mg/j était supérieur chez ceux qui avaient été mis en rémission sous RTX (73 %) comparativement à ceux traités par CYC (40 %) (10). Pour les personnes âgées, voir la recommandation spécifique. Dans l'étude RAVE, les patients traités par RTX ont reçu une dose cumulative plus faible de corticoïdes (1). Les études observationnelles ont montré une possibilité d'interrompre précocement les corticoïdes lorsque le RTX était utilisé comme traitement d'induction (11). Dans l'essai émulé, si le taux de rémission à 6 mois avec une posologie de prednisone ≤ 10 mg/j était en faveur du RTX à 6 mois, le taux de rémission sans tenir compte de la posologie de prednisone était similaire dans les groupes RTX et CYC (10). Toutes ces données pourraient suggérer un effet d'épargne cortisonique supérieur avec le RTX qu'avec le CYC.

4. La discussion d'un traitement par RTX doit intégrer le contexte épidémique et/ou la susceptibilité individuelle du patient aux infections virales (SARS-CoV2/JC, etc...).

Parmi les personnes sous traitement immunosuppresseur, les patients recevant du RTX ont une probabilité plus importante de présenter une forme sévère d'infection COVID-19 et moindre de développer une réponse vaccinale satisfaisante, d'autant plus que leurs lymphocytes B ne sont pas détectables au moment de la vaccination (12).

5. Le RTX peut être administré en traitement d'induction sous forme de 4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² ou de 2 perfusions de 1 g à 14 jours d'intervalle.

Dans une méta-analyse ayant regroupé 506 patients, aucune différence significative n'était identifiée entre le schéma à 4 et 2 doses, avec un taux de rémission complète de 85 % et 91 %, respectivement (13). A 6 mois, chacune des deux stratégies était associée à une posologie de prednisone identique (8,1 mg/j), un taux d'infections similaire (12 %) et de décès comparable (1 % vs 0 %, respectivement).

6. Pour les formes granulomateuses menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel, comme une masse rétro-orbitaire ou une sténose trachéale, le RTX ou le CYC peuvent être proposés en

traitement d'induction.

Une première étude montrait un taux d'échec non négligeable du RTX sur les manifestations granulomateuses (14). Une seconde étude rétrospective chez 59 patients avec masse orbitaire a rapporté un taux de réponse de 52 % avec le CYC et de 91 % avec le RTX (15). En l'absence d'étude prospective spécifique, ces données suggèrent néanmoins qu'il est difficile de recommander une stratégie plus qu'une autre dans cette situation.

7. Il est recommandé de recourir en traitement d'induction au CYC plutôt qu'au RTX en cas d'hémorragie alvéolaire sous ventilation mécanique.

Les patients avec hémorragie alvéolaire sévère nécessitant une ventilation mécanique étaient exclus de l'étude RAVE (1). Le niveau de preuve avec le CYC est actuellement supérieur chez ces patients.

8. Dans le traitement d'induction, il est recommandé de privilégier l'utilisation du CYC, en association aux corticoïdes, en cas d'atteinte rénale sévère au diagnostic avec créatininémie > 354 $\mu\text{mol/L}$.

Dans l'étude RAVE, les patients avec une créatininémie supérieure à 354 $\mu\text{mol/L}$ au diagnostic étaient exclus (1). Même si des études rétrospectives ont suggéré une efficacité similaire du RTX et du CYC, y compris chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFGe) < 30 ml/mn/1,73m² (16,17), il n'existe pas d'étude prospective contrôlée démontrant l'efficacité du RTX dans cette population.

9. Dans le traitement d'induction, chez les patients avec créatininémie > 354 $\mu\text{mol/L}$ au diagnostic, une combinaison de CYC (faible dose) et de RTX peut être envisagée, en association avec les corticoïdes.

L'étude RITUXVAS a randomisé 44 patients avec une insuffisance rénale sévère au diagnostic (DFGe moyen à 16 ml/mn/1,73m²) pour recevoir du CYC (6 perfusions en 3 mois) ou une combinaison de CYC (2 perfusions à 14 jours d'intervalle) et de RTX (4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m²). Il n'y a pas eu de différence d'efficacité ni de tolérance entre ces deux schémas, à court et moyen terme, avec cependant 18 % de mortalité dans chaque bras (18,19). Cette option peut être proposée chez les patients avec atteinte rénale sévère, chez qui on souhaite limiter les doses de CYC (patients jeunes ou ayant été traités antérieurement par le CYC).

10. En cas d'échec de la mise en rémission sous CYC, après avoir confirmé le diagnostic et éliminé une pathologie infectieuse intercurrente, il est recommandé de discuter le dossier avec un centre expert et d'envisager l'administration de RTX voire de CYC per os pour obtenir la rémission.

Dans l'étude RAVE, les quelques patients en échec de mise en rémission par le CYC ont été traités par RTX avec succès (1). Dans une étude rétrospective de 29 patients atteints de GPA réfractaire, une rémission a été obtenue par l'administration du CYC chez 50 % des 18 patients réfractaires au RTX (20).

11. En cas d'échec de la mise en rémission sous RTX, après avoir confirmé le diagnostic et éliminé une pathologie infectieuse intercurrente, il est recommandé de doser les CD19 résiduels de façon à rechercher des arguments pour une immunisation anti-RTX, de discuter le dossier

avec un centre expert et d'envisager l'administration d'un autre anti-CD20 ou de CYC pour obtenir la rémission.

Dans l'étude RAVE, les quelques patients en échec de mise en rémission par le RTX ont été traités par CYC avec succès (1). Dans l'étude rétrospective de 29 patients atteints de GPA réfractaire, une rémission a été obtenue par l'administration du CYC en bolus, avec ou sans immunomodulateur associé, chez les 4 patients réfractaires au RTX (20). L'obinutuzumab a été rapporté comme efficace chez trois patients dans une étude ouverte (21). Trois essais prospectifs sont en cours avec cet anti-CD20 dans les VAA.

► Références

1. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
2. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:1186-97.
3. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev* 2014;13:197-205.
4. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Mononeuritis multiplex predicts the need for immunosuppressive or immunomodulatory drugs for EGPA, PAN and MPA patients without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev* 2014;13:945-53.
5. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2175-86.
6. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1243-9.
7. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:30-47.
8. Puéchal X, Iudici M, Perrodeau E, et al. Rituximab vs cyclophosphamide induction therapy for patients with granulomatosis with polyangiitis. *JAMA Netw Open* 2022 1;5:e2243799.
9. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1166-9.
10. Brogan P, Yeung RSM, Cleary G, et al. Phase IIa global study evaluating rituximab for the treatment of pediatric patients with granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:124-33.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3S):S71-S116.
12. Puéchal X, Cottin V, Faguer S, et al. French Vasculitis Study Group recommendations for the management of COVID-19 vaccination and prophylaxis in patients with systemic vasculitis. *Presse Med* 2022;51:104107.

13. Bénard V, et al. Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, et al. Comparison of two rituximab induction regimens for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *ACR Open Rheumatol* 2021;3:484-94.
14. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012;71:327-33.
15. Durel CA, Hot A, Tréfond L, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1565-73.
16. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, et al. Efficacy of rituximab and plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with severe kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:2688-704.
17. Morel P, Karras A, Porcher R, et al. Management of severe renal disease in anti-neutrophil-cytoplasmic-antibody-associated vasculitis: the place of rituximab and plasma exchange? *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4056-64.
18. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
19. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178-82.
20. Sorin B, Iudici M, Guerry MJ, et al. Induction failure in granulomatosis with polyangiitis: a nationwide case-control study of risk factors and outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62:3662-71.
21. Amudala NA, Boukhilal S, Sheridan B, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:3814-7.

Tableau 2. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Schéma de glucocorticoïdes

► Énoncé de la recommandation et niveau de preuve

Recommandation	Niveau de preuve
Un schéma de décroissance rapide des corticoïdes est recommandé, en association avec un traitement par RTX ou CYC comme traitement d'induction de la GPA ou PAM sévère, en visant 10 mg/j à 3 mois et 5 mg/j du 5ème au 12ème mois. En cas de traitement d'induction par RTX, la réponse thérapeutique initiale doit être étroitement monitorée.	Niveau 1
Des bolus de méthylprednisolone peuvent être initialement proposés en cas d'atteinte menaçant le pronostic vital ou d'un organe ou en cas d'utilisation d'un schéma de décroissance rapide des corticoïdes.	Niveau 3
Une corticothérapie d'entretien peut être considérée à 5 mg/j pour diminuer le risque de rechute.	Niveau 2
Le dépistage et la prise en charge des complications de la corticothérapie incluent la réalisation d'une ostéodensitométrie, l'évaluation et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables, des infections et d'un diabète.	Niveau 1

► Argumentaire

1. Un schéma de décroissance rapide des corticoïdes est recommandé, en association avec un traitement par RTX ou CYC comme traitement d'induction de la GPA ou PAM sévère, en visant 10 mg/j à 3 mois et 5 mg/j du 5ème au 12ème mois. En cas de traitement d'induction par RTX, la réponse thérapeutique initiale doit être étroitement monitorée.

L'étude PEXIVAS a étudié, avec un fort niveau de preuve, l'efficacité et la tolérance d'un tel schéma de décroissance rapide des glucocorticoïdes (GC) chez des patients atteints de VAA sévère avec atteinte rénale ou hémorragie alvéolaire (1). Après des bolus de méthylprednisolone (1 à 3 g) chez tous les patients, le schéma de décroissance rapide débutait à 1 mg/kg/j puis le schéma de décroissance permettait d'obtenir une dose cumulée presque deux fois inférieure à celle du bras conventionnel (tableau). L'essai a montré la non-infériorité de ce schéma de décroissance rapide par rapport au schéma conventionnel sur un critère associant mortalité et passage en insuffisance rénale terminale. Par contre, le taux d'infections sévères à 1 an était significativement moindre chez les patients ayant reçu le schéma allégé de GC. Ce schéma de décroissance rapide des corticoïdes n'a pas été évalué spécifiquement chez les patients avec une atteinte particulièrement sévère comme ceux ayant une atteinte cérébrale, une dysfonction myocardique sévère, etc. Dans cette étude, la posologie de 5 mg/j de GC était maintenue jusqu'au 12ème mois de traitement.

Une étude rétrospective multicentrique française, ayant évalué ces schémas de GC en vraie vie, suggère que le schéma de décroissance rapide des GC était associé de façon significative à un risque accru de survenue de décès, insuffisance rénale terminale, évolutivité avant rémission ou rechute comparativement aux patients traités par un schéma de GC à dose standard, en particulier chez les patients recevant un traitement d'induction par RTX (vs CYC) ou ayant une créatininémie > 300 µmol/L au diagnostic (2). Dans l'essai PEXIVAS, 85 % des patients avaient reçu un traitement d'induction par CYC. Ainsi, ces données incitent à la prudence quand ce schéma de

décroissance est envisagé en association avec un traitement d'induction par RTX.

Au cours de la PAM sans critère de mauvais pronostic, un traitement par corticoïdes seuls est possible (cf recommandation spécifique). Dans cette situation, on ne dispose pas de données de qualité suffisante pour recommander un schéma de décroissance précis des GC.

L'essai LoVAS a aussi conclu à une moindre survenue d'infections sévères lors d'un traitement d'induction par RTX, lorsque les patients étaient traités par une corticothérapie à faible dose (7 %) comparativement à ceux traités par une corticothérapie à forte dose (20 %) (3). Les recommandations ne préconisent pas la décroissance rapide des corticoïdes de l'étude LoVAS, qui a évalué en ouvert des patients atteints de vascularite sans sévérité, essentiellement ANCA-MPO, dont 32 % n'ont pas pu suivre le régime de décroissance prédéfini et 61 % n'ont pas pu arrêter les corticoïdes à 6 mois, comme prévu dans leur bras de randomisation.

L'avacopan et les autres inhibiteurs du C5a en cours de développement peuvent aussi être utilisés quand une épargne cortisonée est souhaitable à la phase du traitement d'induction et font l'objet d'une recommandation spécifique.

2. Des bolus de méthylprednisolone peuvent être initialement proposés en cas d'atteinte menaçant le pronostic vital ou d'un organe ou en cas d'utilisation d'un schéma de décroissance rapide des corticoïdes.

Des bolus de méthylprednisolone peuvent être administrés à 15 mg/kg sans dépasser 1 g/j, pendant 3 jours consécutifs.

Tous les patients inclus dans l'étude PEXIVAS avaient reçu initialement des bolus de méthylprednisolone (1). Ce schéma de décroissance rapide des corticoïdes n'a pas été évalué en l'absence de bolus initiaux de méthylprednisolone.

Aucune étude contrôlée n'a évalué leur rapport bénéfice/risque chez les patients avec menace du pronostic vital ou d'un organe. Il n'existe pas non plus de données évaluant leur intérêt chez les patients sans atteinte menaçant le pronostic vital ou d'un organe. Ils peuvent participer à la toxicité des GC et leur risque infectieux doit être pris en compte.

3. Une corticothérapie d'entretien peut être considérée à 5 mg/j pour diminuer le risque de rechute.

Dans l'essai REMAIN, 18-24 mois après le diagnostic, les patients en rémission persistante ont été randomisés pour interrompre leur traitement d'entretien associant une faible corticothérapie et l'azathioprine ou le poursuivre pendant deux années supplémentaires (4). Le pourcentage de patients ayant rechuté était significativement inférieur dans le bras avec prolongation du traitement d'entretien (22 %) par rapport au bras l'ayant interrompu (63 %).

Une méta-analyse a conclu à l'efficacité du maintien d'une faible dose de GC pour prévenir les rechutes (5).

L'essai TAPIR, en cours de publication et dont les résultats ont récemment été présentés en

congrès, a confirmé qu'une faible dose de GC en traitement d'entretien diminuait significativement la probabilité de rechute mais la différence semblait moindre chez les patients qui recevaient du RTX en traitement d'entretien (6).

L'essai français MAINEPSAN, en cours d'inclusion, évalue le rapport bénéfice/risque d'une faible dose de 5 mg/j de GC administrée pendant 1 an pour prévenir les rechutes chez les patients en cours de traitement d'entretien conventionnel par RTX (NCT03290456).

4. Le dépistage et la prise en charge des complications de la corticothérapie incluent la réalisation d'une ostéodensitométrie, l'évaluation et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables, des infections et d'un diabète.

Le dépistage et la prise en charge des complications cardiovasculaires, métaboliques, osseuses et infectieuses doivent suivre les recommandations nationales.

Tableau : Schéma de la corticothérapie administrée du bras réduit selon le poids dans l'étude PEXIVAS

Semaines	Posologie de corticoïdes oraux selon le poids (mg/j) Bolus de méthylprednisolone x 3 jours		
	< 50 kg	50-75 kg	> 75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
> 52	Selon les pratiques de l'investigateur		

► **Références**

1. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622-31.
2. Nagle S, Nguyen Y, Puéchal X, et al. Real-life use of the PEXIVAS reduced-dose glucocorticoid regimen in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis (abstract). *Arthritis Rheumatol* 2023;75 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/real-life-use-of-the-pexivas-reduced-dose-glucocorticoid-regimen-in-granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis/>
3. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:2178-87.
4. Karras A, Pagnoux C, Haubitz, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662-8.
5. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1166-73.
6. Merkel P, Pagnoux C, Khalidi N, et al. A multicenter, randomized, controlled trial evaluating the effects of low-dose glucocorticoids compared to stopping glucocorticoids to maintain remission of granulomatosis with polyangiitis: The TAPIR trial (abstract). 21st International Vasculitis Workshop, Barcelona, 7-10 April 2024:19,O-009.

Indications des échanges plasmatiques et comment les utiliser

► Enoncé de la recommandation

Nous recommandons de ne pas utiliser de façon systématique les échanges plasmatiques dans le traitement d'induction des VAA même sévères. Ils sont indiqués chez les patients présentant des anticorps anti-MBG (associés ou non à des ANCA), et se discutent au cas par cas chez les patients avec VAA et une atteinte rénale sévère (créatinine > 300 µmol/L ou se dégradant rapidement malgré le début du traitement d'induction). Les échanges plasmatiques ne sont pas indiqués en cas d'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) non grave, mais ils peuvent être discutés en cas d'HIA grave.

Si des échanges plasmatiques sont réalisés, nous recommandons de privilégier l'abord veineux périphérique s'il est possible et que le patient ne nécessite pas de cathéter de dialyse, et de procéder à 7 séances en 14 jours.

► Argumentaire

Indications et non-indications

Les recommandations s'appuient sur les résultats de deux études randomisées contrôlées récentes, de grande ampleur, ayant testé l'efficacité des échanges plasmatiques (PLEX) en adjonctions au traitement d'attaque dans les VAA : l'essai MEPEX (bolus de méthylprednisolone vs PLEX, patients avec créatinine > 500 µmol/L)^{1,2} et l'essai PEXIVAS (PLEX vs pas de PLEX, patients avec DFG < 50 ml/min et/ou HIA)³. Il en ressort globalement un bénéfice à court terme sur la récupération rénale¹ (y compris dans l'analyse post-hoc de PEXIVAS présentée au congrès « International Vasculitis Workshop 2024 » par B. Odler, non encore publiée), sans bénéfice à long terme sur la survie rénale^{2,3}, et sans bénéfice sur la survie globale à court ou long terme¹⁻³. D'autres analyses post-hoc de l'étude PEXIVAS ne montrent pas non plus de bénéfice des PLEX sur la prévention des rechutes⁴, ni sur la survie globale en cas d'HIA, quelle qu'en soit la sévérité⁵. Une méta-analyse de ces essais et de quelques autres de plus petite taille⁶ a montré une diminution du risque d'insuffisance rénale terminale à 12 mois (RR 0.62, IC 95% [0.39-0.98]), au prix d'une augmentation du risque infectieux (RR 1.27, IC 95% [1.08-1.49]). Cette méta-analyse a conduit à l'abaissement du seuil à partir duquel les PLEX sont considérées comme bénéfiques dans les VAA avec atteinte rénale sévère, passant ainsi de 500 µmol/L (KDIGO 2021⁷, EULAR 2016⁸) à 300 µmol/L (KDIGO 2024⁹, EULAR 2022¹⁰), avec un risque infectieux acceptable eu égard du risque d'insuffisance rénale terminale¹¹. Plusieurs études rétrospectives ne retrouvaient pas non plus de bénéfice à long terme des échanges plasmatiques sur la survie rénale ou globale^{12,13}, mais cela reste discordant avec d'autres études récentes¹⁴. Le sous-groupe avec HIA, en particulier sévère, était peu représenté.

Il existe probablement un sous-groupe de patients qui pourraient bénéficier des PLEX en fonction de l'atteinte histologique rénale, en particulier les glomérulonéphrites les plus prolifératives¹³. Un score prédictif de l'intérêt des PLEX a été proposé¹³ mais pas encore validé et le devenir des patients de l'étude PEXIVAS, stratifiés en fonction de l'atteinte histologique, est encore inconnu. Ainsi, nous recommandons de ne pas utiliser de façon systématique les échanges plasmatiques dans le traitement d'induction des VAA, même sévères. Leur intérêt est probable chez les patients avec un tableau clinique de VAA et des anti-MBG associés (patients exclus de l'essai PEXIVAS), jusqu'au résultat de la biopsie rénale (afin de différencier une VAA avec des anti-MBG d'une maladie de Goodpasture avec des ANCA). Leur utilisation peut se discuter, au cas par cas, chez

les patients avec une atteinte rénale sévère (créatinine > 300 µmol/L ou se dégradant rapidement malgré le début du traitement d'induction). Bien qu'encore discutée, leur efficacité en cas d'HIA isolée, même grave, n'est pas établie (KDIGO 2024⁹ et EULAR 2022¹⁰ s'opposent dans leurs recommandations sur ce point). Dans les situations complexes (par exemple, créatinine ≈ 300 µmol/L stable ou sans antécédent ; HIA se dégradant rapidement), nous proposons de prendre en compte les éléments du tableau suivant pour aider la prise de décision :

En faveur des PLEX	En défaveur des PLEX
PLEX possibles sur VVP	PLEX uniquement possibles sur VVC (<i>a fortiori</i> sur cathéter fémoral)
Faible risque infectieux	Haut risque infectieux (terrain, intubation)
Absence d'amélioration malgré corticothérapie	Pas de recul sur l'efficacité de la corticothérapie
Fonction rénale se dégradant rapidement	Fonction rénale stable ou sans recul

L'intérêt de l'utilisation des PLEX chez les patients les plus graves (pronostic vital en jeu), qui auraient été exclus des essais MEPEX/PEXIVAS, et dans certaines formes cliniques sévères largement sous-représentées dans les essais randomisés (vascularites cérébrales, myocardites...), reste inconnu.

Ainsi, le choix de recourir aux PLEX doit prendre en compte non seulement la sévérité clinique et le terrain du patient mais également l'évolution au cours des premiers jours de traitement et l'accessibilité de la méthode, et doit faire l'objet d'une discussion avec un centre expert. Le souhait du patient, informé des bénéfices et risques attendus liés aux PLEX, doit également être pris en compte. Enfin, la décision initiale de recourir ou non aux PLEX doit être régulièrement réévaluée, en particulier dans les cas initialement litigieux.

Modalités d'utilisation

Si l'indication des PLEX est retenue, le schéma classiquement proposé est celui utilisé dans MEPEX et PEXIVAS : 7 séances en 14 jours (ou quotidien si anti-MBG associés). Le soluté de substitution est principalement de l'albumine (ou PFC en cas de risque hémorragique : HIA associée ou biopsie rénale récente/proche), avec un volume échangé de 1 à 1,5 fois le volume plasmatique (soit environ 60 ml/kg)¹⁵ (ou 100 ml/kg sans substitution en cas d'immunoadsorption).

En l'absence de données permettant d'émettre des recommandations sur les points suivants, en pratique :

- Il est préférable de ne pas réaliser de PLEX le lendemain de l'injection de rituximab car une partie significative (≈ 50%) pourrait être déplétée^{16,17}. Par contre, il est peu probable que les PLEX aient un effet sur les taux des cyclophosphamide¹⁵.
- Afin de diminuer le risque de complications (infectieuses et thrombotiques), il semble légitime de privilégier les veines périphériques si le capital veineux le permet et si le patient ne nécessite pas de cathéter de dialyse¹⁸.
- La méthode d'aphérèse est au choix du clinicien, l'étude française CINEVAS (NCT03635385), sous presse dans *Kidney International Reports* et dont les résultats ont été présentés au congrès « International Vasculitis Workshop 2024 », n'ayant pas mis en évidence de différence entre immunoadsorption et échanges plasmatiques en termes de

réduction des taux d'auto-anticorps (anti-MPO, PR3 et MBG) entre le début de la 1ère séance et la fin de la 7ème séance d'aphérèse.

- La négativation des ANCA n'est pas une cible (à l'inverse de la négativation des anti-MBG qui doit être obtenue avant d'arrêter les PLEX, alors réalisés quotidiennement, le cas échéant), il n'y a pas non plus de paramètre clinique spécifique à viser.

► Références

1. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *JASN*. 2007;18(7):2180-2188. doi:10.1681/ASN.2007010090
2. Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney International*. 2013;84(2):397-402. doi:10.1038/ki.2013.131
3. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-631. doi:10.1056/NEJMoa1803537
4. Juneke ML, Merkel PA, Vilayur E, et al. Risk of Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in a Randomized Controlled Trial of Plasma Exchange and Glucocorticoids. *Arthritis & Rheumatology*. Published online April 8, 2024:art.42843. doi:10.1002/art.42843
5. Fussner LA, Flores-Suárez LF, Cartin-Ceba R, et al. Alveolar Hemorrhage in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results of an International Randomized Controlled Trial (PEXIVAS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(9):1141-1151. doi:10.1164/rccm.202308-1426OC
6. Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Published online February 25, 2022:e064604. doi:10.1136/bmj-2021-064604
7. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021;100(4):753-779. doi:10.1016/j.kint.2021.05.015
8. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
9. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney International*. 2024;105(3):447-449. doi:10.1016/j.kint.2023.10.009
10. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. Published online March 16, 2023:ard-2022-223764. doi:10.1136/ard-2022-223764
11. Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ*. Published online February 25, 2022:e064597. doi:10.1136/bmj-2021-064597
12. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *JASN*. 2020;31(11):2688-2704. doi:10.1681/ASN.2019111197

13. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, et al. Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. *JASN*. 2022;33(3):628-637. doi:10.1681/ASN.2021060771
14. Morel P, Karras A, Porcher R, et al. Management of severe renal disease in anti-neutrophil-cytoplasmic-antibody-associated vasculitis: the place of rituximab and plasma exchange? *Rheumatology*. Published online February 2, 2022:keac046. doi:10.1093/rheumatology/keac046
15. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023;81(4):475-492. doi:10.1053/j.ajkd.2022.10.017
16. Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):734-740. doi:10.1111/bcp.12098
17. McDonald V, Scully M, Mackie IJ, Manns K, Machin SJ. The Effect of Plasma Exchange on Rituximab Levels and Response to Rituximab in Patients with Acute Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). *Blood*. 2008;112(11):2297-2297. doi:10.1182/blood.V112.11.2297.2297
18. Barth D, Sanchez A, Thomsen A, et al. Peripheral vascular access for therapeutic plasma exchange: A practical approach to increased utilization and selecting the most appropriate vascular access. *J of Clinical Apheresis*. 2020;35(3):178-187. doi:10.1002/jca.21778

Durée et modalités de traitement d'entretien

► Recommandations

L'avacopan peut être utilisé pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de GPA ou PAM traités par rituximab ou cyclophosphamide afin d'obtenir un sevrage rapide en corticoïdes.

En l'absence d'étude médico-économique et malgré une AMM large, l'utilisation de l'avacopan pourrait être limitée aux patients à haut risque cardiovasculaire ou présentant une contre-indication formelle aux corticoïdes à posologie élevée.

Son efficacité n'a pas été évaluée dans les formes les plus sévères d'hémorragie alvéolaire (requérant une ventilation mécanique) ou d'atteinte rénale (DFGe < 15 ml/min/1.7m²).

Si l'indication est retenue, l'avacopan doit être prescrit à une posologie de 30 mg 2 fois par jour pendant un an. En cas d'association initiale de l'avacopan aux corticoïdes, il est suggéré de réduire rapidement la prednisone à 20 mg/jour et de viser un sevrage en 4 semaines.

► Argumentaire

L'activation du complément, en particulier de la voie alterne, joue un rôle important dans la survenue et la sévérité de lésions de vascularite associée aux ANCA (VAA) (Xiao H, Am J Pathol 2007, Haas M Kidney Int 2004, Gou Sj, Kidney Int 2012, Gous SJ CJASN 2013, Augusto JF PlosOne 2016, Hillorst M NdT 2017, Lucientes-Continent L, Kidney Int 2024). A partir de modèles murins de VAA, il a été mis en évidence que l'activation du récepteur du C5a était nécessaire à l'activation des polynucléaires neutrophiles et au développement de lésions rénales (Schreiber A JASN 2009, Xiao H JASN 2014). L'avacopan, inhibiteur sélectif du récepteur du C5a (CD88), a été testé dans des modèles murins avant d'être développé chez l'homme dans 2 études de phase 2 et une étude de phase 3 (Xiao H JASN 2014, Jayne D JASN 2017, Merkel P ACR Open Rheumatol 2020, Jayne D, NEJM 2020).

L'évaluation de l'avacopan au cours de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM) repose actuellement sur l'étude ADVOCATE, publiée en 2020 (Jayne D, NEJM 2020) et quelques données rétrospectives de « vie réelle » (Van Leeuwen JR Kidney Int Rep 2022, Gabilan C Kidney Int Rep 2022, Zonozi R Kidney Int Rep 2024). ADVOCATE est une étude multicentrique internationale, randomisée, en double aveugle comparant l'avacopan à une posologie de 30 mg 2 fois par jour pendant 52 semaines à la prednisone poursuivie selon un schéma de décroissance de 20 semaines chez des patients atteints de GPA ou de PAM, porteurs d'ANCA et présentant une atteinte systémique justifiant du recours au cyclophosphamide (CYC) (35% des cas) ou au rituximab (RTX) (65% des cas) en traitement d'induction de la rémission. Le CYC était relayé par l'azathioprine. Les patients traités par RTX ne recevaient pas de traitement d'entretien de la rémission au cours des 60 semaines de suivi. Les patients du groupe avacopan ne devaient pas recevoir plus de 20 mg/jour de prednisone au moment de la randomisation et ne devaient plus recevoir de prednisone au bout de 4 semaines. Parmi les 330 patients inclus dans l'essai ADVOCATE, 70% présentaient une VAA récente, 81 % une atteinte rénale et 57% présentaient des MPO-ANCA. Les deux critères de jugement primaire étaient : i- la rémission clinique à 26 semaines, définie par un BVAS=0 sans corticoïdes depuis 4 semaines ; ii- la rémission prolongée définie comme la rémission obtenue aux semaines 26 et 52 sans rechute et sans

corticoïdes au moins 4 semaines avant la semaine 52. L'étude démontre la non-infériorité mais l'absence de supériorité à 26 semaines et la supériorité de l'avacopan à 52 semaines pour le maintien de la rémission. Parmi les critères secondaires, par rapport aux patients recevant uniquement de la prednisone, l'utilisation de l'avacopan s'accompagne : i- d'une réduction des posologies de prednisone (3846.9 ± 1912.9 mg vs. 1675.5 ± 2812.55 mg à 52 semaines) et d'une diminution de la toxicité des corticoïdes mesurée par le score GTI à la semaine 26 (Jayne D NEJM 2020) ; ii- d'une amélioration des critères de qualité de vie aux semaines 26 et 52 (Strand V Lancet Rheumatol 2023) ; iii- d'une amélioration plus importante du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) aux semaines 26 et 52 et d'une diminution plus rapide du rapport protéine sur créatinine urinaire. Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables infectieux sévères ou liés à la vascularite, de décès. Neuf patients dans le groupe avacopan et 6 dans le groupe contrôle ont présenté un événement indésirable sévère en relation avec une perturbation des tests hépatiques. Dans une cohorte nord-américaine récemment publiée, la cytolyse hépatique est une des 1^{ères} causes d'interruption non programmée du traitement par avacopan (Zonozi R Kidney Int Rep 2024). Les limites de l'essai ADVOCATE sont représentées par : i- un sevrage des corticoïdes plus rapide que dans les protocoles antérieurs dans le bras contrôle. Néanmoins la dose cumulée de CS était proche du schéma « réduit » du protocole PEXIVAS (dose de prednisone cumulée théorique à la semaine 26 pour un poids de 70 kilos de 2450 mg selon le protocole ADVOCATE contre 2240 mg selon le protocole PEXIVAS posologie « réduite ») ; ii- l'absence de traitement immunosuppresseur d'entretien de la rémission chez les 65% des patients du bras contrôle ayant reçu du RTX, qui rend difficile l'interprétation des résultats entre les semaines 26 et 52. Le traitement d'entretien est aujourd'hui largement recommandé après traitement d'induction de la rémission par RTX ; iii- l'exclusion des patients les plus sévères : $DFGe < 15$ ml/mn/ $1,73m^2$ et hémorragie alvéolaire nécessitant une ventilation mécanique ; iv- l'absence de suivi au-delà de 60 semaines, soit 8 semaines après arrêt brutal de l'avacopan ; v- le manque de données actuelles sur les manifestations extra-rénales.

Des limites à l'utilisation de l'avacopan peuvent également persister en raison : i- du coût élevé de la molécule et de l'absence d'étude médico-économique dans le système de santé français ; ii- de l'absence de supériorité à 26 semaines et d'une supériorité discutable de l'avacopan à 52 semaines par rapport au placebo dans la mesure où les patients ne recevaient pas de traitement d'entretien pour la vascularite, alors que l'efficacité du traitement d'entretien de la rémission est aujourd'hui largement démontrée. Si l'autorisation de mise sur le marché semble large (GPA ou PAM sévère et active, en association avec un traitement par CYC ou RTX), l'utilisation de l'avacopan pourrait être envisagée chez des patients sélectionnés : i- les patients souffrant ou à risque de complications métaboliques (obésité, diabète, dyslipidémie et/ou haut risque cardiovasculaire) (Patel NJ Lancet Rheumatol 2023) ; ii- les patients avec contre-indication à l'utilisation de prednisone, même en l'absence de preuves formelles : troubles psychiatriques se développant ou risquant de s'aggraver sous corticoïdes, glaucome à angle ouvert et risque fracturaire élevé ; iii- si le bénéfice sur la récupération rénale est confirmé, les patients avec le DFGe le plus altéré (par exemple entre 15 et 30 ml/mn/ $1,73m^2$) seraient ceux qui pourraient bénéficier le plus de l'avacopan (Jayne D NEJM 2020, Cortazar F Kidney Int Rep 2023). En revanche, le niveau de preuve sur l'efficacité et la tolérance de l'avacopan est faible voire inexistant dans les cas suivants : i- patient avec GPA ou PAM sévères ($DFGe < 15$ ml/mn/ $1,73m^2$ et/ou hémorragie alvéolaire sévère) (Zonozi R Kidney Int Rep 2024, Chalkia A NdT 2024) ; ii- patient avec GPA ou PAM active ne justifiant pas de traitement d'induction de la rémission par RTX ou CYC ; iii- patient avec GPA ou

PAM sans ANCA, patient avec granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; iv- chez l'enfant ; v- patients avec insuffisance hépatique sévère ou recevant un inducteur puissant du CYP3A4. Il est à noter que l'élimination de l'avacopan est principalement hépatique.

► Références

1. Augusto JF, Langa V, Demiselle J, Lavigne C, Brillard B, Duveau A, et al. Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. Kuwana M, éditeur. PLoS ONE. 8 juill 2016;11(7):e0158871.
2. Chalkia A, Jayne D. ANCA-associated vasculitis—treatment standard. Nephrology Dialysis Transplantation. 31 mai 2024;39(6):944-55.
3. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. Kidney International Reports. avr 2023;8(4):860-70.
4. Gabilan C, Pfirmann P, Ribes D, Rigother C, Chauveau D, Casemayou A, et al. Avacopan as First-Line Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Steroid-Sparing Option. Kidney International Reports. mai 2022;7(5):1115-8.
5. Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney International. janv 2013;83(1):129-37.
6. Gou SJ, Yuan J, Wang C, Zhao MH, Chen M. Alternative Complement Pathway Activation Products in Urine and Kidneys of Patients with ANCA-Associated GN. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. nov 2013;8(11):1884-91.
7. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. JASN. sept 2017;28(9):2756-67.
8. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 18 févr 2021;384(7):599-609.
9. Lucientes-Contiente L, Fernández-Juárez G, Márquez-Tirado B, Jiménez-Villegas L, Acevedo M, Caverio T, et al. Complement alternative pathway determines disease susceptibility and severity in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Kidney International. janv 2024;105(1):177-88.
10. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. ACR Open Rheumatology. nov 2020;2(11):662-71.
11. Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, Bekker P, Zhang Y, McDowell PJ, et al. The Glucocorticoid Toxicity Index-Metabolic Domains, an abridged version of the Glucocorticoid Toxicity Index: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. The Lancet Rheumatology. juill 2023;5(7):e413-21.
12. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a Receptor Mediates Neutrophil Activation and ANCA-Induced Glomerulonephritis. Journal of the American Society of Nephrology. févr 2009;20(2):289-98.
13. Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA, et al. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. The Lancet Rheumatology. août 2023;5(8):e451-60.

14. van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, Werkman SL, Jonker JT, Geelhoed M, et al. Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney International Reports*. mars 2022;7(3):624-8.
15. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN. *Journal of the American Society of Nephrology*. févr 2014;25(2):225-31.
16. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *The American Journal of Pathology*. janv 2007;170(1):52-64.
17. Zonozi R, Aqeel F, Le D, Cortazar FB, Thaker J, Zabala Ramirez MJ, et al. Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney International Reports*. juin 2024;9(6):1783-91.

Durée et modalités de traitement d'entretien

► Recommandations et argumentaire

1- Le rituximab doit être utilisé comme traitement de maintien de la rémission de la GPA/PAM. La première dose doit être administrée dans le mois suivant la fin du traitement d'induction par cyclophosphamide et dans les 4 à 6 mois suivant la fin du traitement d'induction par rituximab. A l'issue du traitement d'induction, il est indispensable de réévaluer la vascularite pour chercher des signes d'activité de la maladie qui conduiraient à un traitement de rattrapage.

Depuis la publication de l'essai MAINRITSAN(1) établissant la supériorité du rituximab sur l'azathioprine, il est établi que le rituximab est actuellement le traitement d'entretien le plus efficace pour prévenir les rechutes des GPA et PAM. Sauf situation particulière (intolérance, association à une autre pathologie), le rituximab doit donc être préféré en traitement d'entretien par rapport aux autres options thérapeutiques.

L'intérêt du traitement d'entretien dans les vascularites avec insuffisance rénale séquellaire terminale est une source de débat et fait l'objet de l'essai MASTER-ANCA. En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de donner un traitement d'entretien à ces patients, en dehors de l'inclusion dans le protocole.

Dans les situations exceptionnelles où le rituximab serait contre-indiqué (anaphylaxie), un traitement par azathioprine 2 mg/kg/jour ou méthotrexate 0,3 mg/kg/semaine peut être utilisé (2). L'obinutuzumab a montré sa bonne tolérance chez des patients ayant fait une réaction allergique au RTX (3) et pourrait être une alternative, mais il n'a pas encore fait l'objet d'études prospectives dans cette indication.

2- Le schéma d'administration du rituximab est une perfusion intraveineuse de 500 mg à M0, $\pm$ /- J15, M6, M12 et M18, quelle que soit la molécule utilisée pour le traitement d'induction.

Le schéma initial d'administration du rituximab avait été fixé de façon arbitraire dans MAINRITSAN. Il consistait en une injection de 500 mg de rituximab à J0, J15, M6, M12, M18 après un traitement d'induction par cyclophosphamide. Ce schéma est efficace et permet d'obtenir un taux de rechute majeure de 5% à 28 mois (1). Dans l'essai randomisé MAINRITSAN2 (4) comparant le bras « systématique » utilisé dans MAINRITSAN à une stratégie d'administration à la demande selon l'évolution des paramètres biologiques (lymphocytes CD19 et ANCA), les taux de rechute majeure étaient respectivement de 3,7% et 7,4% (non statistiquement significatif). Le suivi de cette étude (5) a permis d'observer une augmentation significative du risque de rechute dans le bras à la demande et ce schéma ne doit pas être retenu pour la phase initiale du traitement d'entretien.

Dans l'essai RITAZAREM, un schéma d'administration plus intensif comportant 5 injections de 1000 mg de rituximab espacés de 4 mois a été comparé à un traitement par azathioprine chez des patients atteints de GPA en rechute après un traitement d'induction exclusivement par rituximab (6). Le taux de rechute majeur est de 5,9% dans le bras rituximab. Il n'est pas possible de comparer directement les schémas d'administration mais il ne paraît pas légitime de retenir le schéma 1000 mg tous les 4 mois en dehors de situations rares de patients pour lesquels le schéma standard (i.e. 500 mg/6 mois) serait en échec.

L'habitude actuelle est d'utiliser le schéma rituximab 500 mg J1 J15 M0 M6 M12 M18 chez les patients ayant reçu du cyclophosphamide comme traitement d'induction et de ne pas réaliser l'injection de J15 chez les patients ayant reçu du rituximab en induction. Dans l'étude ancillaire

de MAINRITSAN2 (7), la déplétion lymphocytaire B périphérique était aussi efficace que le patient reçoive une perfusion de 500 mg ou deux perfusions à J0 et J15 et ce quel que soit le traitement d'induction.

3- La prolongation du traitement par rituximab au-delà de M18 peut se discuter au cas par cas en fonction du profil du patient, de la balance bénéfice/risque et de sa préférence. Un espace-ment des perfusions ou une administration à la demande pourrait également être envisagée. L'essai MAINRITSAN3 a montré une réduction de la fréquence des rechutes chez les patients recevant une prolongation du traitement par rituximab semestriel au-delà de M18 avec un taux de survie sans rechute de 96% dans le bras rituximab contre 74,3% dans le bras placebo ($p=0,008$) (8).

Ce résultat avait conduit à actualiser les recommandations françaises en 2020 en suggérant de prolonger le traitement d'entretien à 4 ans, mais en sélectionnant les patients considérés à plus haut risque de rechute (ANCA anti-PR3 ou patients rechuteurs) (9).

Cependant, les patients rechuteurs dans le bras placebo de l'essai MAINRITSAN3 étaient très majoritairement issu du bras à la demande de l'essai MAINRITSAN2, ce qui a probablement contribué à majorer le risque de rechute dans le bras placebo (5)

Il est cependant difficile d'identifier les patients à haut risque de rechute, et le risque infectieux, particulièrement mis en avant par la pandémie à SARS-CoV2, rend difficile la systématisation de la prolongation du traitement au delà de 18 mois. Un traitement long (4 ans ou plus) doit tout de même être envisagé chez des patients rechuteurs ou avec une symptomatologie impactant la qualité de vie (symptômes ORL, arthralgies). Il doit être discuté avec le patient et de façon collégiale. Des scores prédictifs de rechute et d'infection à la fin du traitement du traitement entretien à 18 mois ont été proposés mais ces scores n'ont pas été validés dans d'autres études(10).

Les modalités du traitement très prolongée n'ont pas été comparées entre elles (rituximab systématique semestriel, annuel, à la demande), même si elles sont utilisées depuis plusieurs années hors AMM(11). Les données soutenant une stratégie à la demande basée les CD19 et/ou les ANCA sont pour l'instant insuffisantes, ces paramètres n'étant pas suffisamment prédictifs des rechutes à l'échelle individuelle, mais pourront faire l'objet de nouvelles évaluations dans le futur en prenant en compte la clinique, l'évaluation de l'activité de la maladie par le patient et le médecin, la CRP, les ANCA (4,12).

Le chiffre de gammaglobulines doivent être surveillés de façon semestrielle si un traitement prolongé est utilisé.

4- Les biosimilaires du rituximab peuvent être utilisés de la même manière que la molécule princeps

5- Le traitement par une faible dose de prednisone (5 mg) au-delà de 12 mois est en cours d'évaluation

Les données concernant l'efficacité de faibles doses de prednisone pour prévenir les rechutes sont issues d'une littérature de bas niveau de preuve, et avant l'utilisation du rituximab (13).

L'essai MAINEPSAN vise à répondre à la question de l'utilité de la corticothérapie dans la prévention des rechutes des patients traités par rituximab. Les résultats de l'essai nord-américain TAPIR, concernant uniquement des patients atteints de GPA, ont été présentés en congrès en 2024, suggérant que le maintien d'une faible dose de corticoïdes à 5 mg/j diminuerait le risque de rechute, mais en l'absence de traitement d'entretien par rituximab pour la plupart des patients.

Les recommandations KDIGO (14) proposent de discuter l'arrêt des corticoïdes à partir d'un an de traitement et les recommandations EULAR sont moins claires (15).

6- Le traitement par Cotrimoxazole doit être prescrit pendant le traitement d'entretien par rituximab et poursuivi 6 mois après la dernière perfusion.

► **Références**

1. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 6 nov 2014;371(19):1771-80.
2. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 25 déc 2008;359(26):2790-803.
3. Amudala NA, Boukhil S, Sheridan B, Langford CA, Geara A, Merkel PA, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 30 août 2022;61(9):3814-7.
4. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. août 2018;77(8):1143-9.
5. Delestre F, Charles P, Karras A, Pagnoux C, Néel A, Cohen P, et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis*. 11 janv 2024;83(2):233-41.
6. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. juill 2023;82(7):937-44.
7. Charles P, Dechartres A, Terrier B, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Reducing the initial number of rituximab maintenance-therapy infusions for ANCA-associated vasculitides: randomized-trial post-hoc analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 oct 2020;59(10):2970-5.
8. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2 juin 2020;
9. Terrier B, Charles P, Aumaitre O, Belot A, Bonnotte B, Crabol Y, et al. ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2020;49(3):104031.
10. McClure ME, Zhu Y, Smith RM, Gopaluni S, Tieu J, Pope T, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatol Oxf Engl*. 2 mars 2021;60(3):1491-501.
11. Charles P, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. mars 2014;53(3):532-9.
12. Zonozi R, Cortazar FB, Jeyabalan A, Sauvage G, Nithagon P, Huizenga NR, et al. Maintenance of remission of ANCA vasculitis by rituximab based on B cell repopulation versus serological flare: a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 15 févr 2024;83(3):351-9.

13. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res.* août 2010;62(8):1166-73.
14. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, Tesar V, Rovin BH. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 1 mars 2024;105(3):S71-116.
15. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2 janv 2024;83(1):30-47.

GEPA

Objectifs de traitement et critères de réponse

► Recommandations

- L'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission de la maladie sur toutes ses composantes (vascularitiques et respiratoires), avec une dose de glucocorticoïdes la plus faible possible ($\leq 7,5$ mg à 6 mois, ≤ 5 mg à 12 mois, et < 5 mg après 12 mois), avec comme objectif le sevrage de la corticothérapie.
- L'évaluation de la réponse doit intégrer le score BVAS, la dose de glucocorticoïdes, le contrôle de l'asthme évalué par le test ACT, et le contrôle des manifestations ORL évalué par le SNOT-22.

► Argumentaire

L'objectif du traitement au cours des vascularites associées aux ANCA est l'obtention de la rémission avec un traitement le plus léger possible pour diminuer le risque de complications liées au traitement. Les recommandations 2022 de l'EULAR ont défini cette rémission comme l'absence de signes cliniques en faveur d'une vascularite active, avec ou sans traitement associé (Hellmich, ARD, 2023). Néanmoins, la GEPA a la particularité d'être associée à des manifestations ORL et/ou de l'asthme qui persistent habituellement au-delà de la poussée de vascularite. Cela justifie des objectifs de traitement différents de la GPA et de la PAM.

Des objectifs de traitement et critères de réponse ont été proposés au cours d'une Task Force sur la GEPA réunie en 2013 (Groh, 2015), Task Force ayant proposé des recommandations pour l'évaluation et la prise en charge de la GEPA. Il avait été souligné en 2013 que les manifestations ORL et/ou les exacerbations d'asthme ne reflétaient pas nécessairement l'activité de la vascularite mais faisaient souvent partie de l'évolution habituelle de la GEPA. Aussi, les immunosuppresseurs autres que les glucocorticoïdes pouvaient contrôler les manifestations systémiques de la GEPA mais pas les manifestations ORL et/ou l'asthme. La plupart des membres de la Task Force avaient ainsi convenu que la définition de la rémission de la GEPA excluait le contrôle de l'asthme et/ou des manifestations ORL non spécifiques. La Task Force avait proposé comme définition idéale de la rémission l'absence de signe clinique et d'anomalies biologiques chez des patients sevrés de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs. Cependant, l'obtention de cet objectif étant rare, du moins avant l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-IL-5/IL-5R, la majorité des membres de la Task Force avait considéré qu'une dose minimale de prednisone et/ou d'immunosuppresseur était acceptable pour définir la rémission. Les experts de l'EULAR [Mukhtyar, ARD, 2009] avaient quant à eux conclu que la définition de la rémission pourrait inclure une dose de prednisone inférieure ou égale à 7,5 mg/jour pour contrôler les manifestations systémiques, cependant, cette dose fixée arbitrairement était discutable.

Les essais thérapeutiques ayant évalué les biothérapies anti-IL-5/IL-5R (MIRRA, MANDARA) dans un contexte de GEPA réfractaire et/ou en rechute, et ayant inclus majoritairement des patients ayant une cortico-dépendance importante en raison de la maladie ORL et/ou de l'asthme, ont quant à eux utilisé comme définition de la rémission un score BVAS de 0 et une dose de

prednisolone ou de prednisone de 4,0 mg ou moins par jour. Cependant, cette définition était adaptée à la durée de suivi dans ces études (52 semaines), rendant un objectif de sevrage complet de la prednisone très difficile à atteindre.

Des données obtenues en population ont montré qu'une corticothérapie systémique, même à dose <5 mg/j, était associée à une diminution de la survie globale du fait, notamment, d'une augmentation des événements cardiovasculaires (*Skov IR et al. ERJ 2022*). Dans ces conditions et à l'ère des anti-IL-5/IL-5R, il est logique, comme chez tout asthmatique, de faire du sevrage des corticoïdes un objectif thérapeutique au cours de la GEPA.

La rémission implique également l'absence de rechute de la GEPA, définie comme la réapparition de signes cliniques ou de symptômes attribuables à une maladie active après une période de rémission selon des recommandations internationales récentes (Emmi, 2023). La nécessité d'augmenter la dose de glucocorticoïdes ou l'instauration ou l'augmentation d'un immunosuppresseur doit également être considérée comme une rechute, et la rechute ou la nouvelle apparition d'une vascularite systémique (rechute systémique) doit être différenciée de l'exacerbation isolée de l'asthme et des manifestations ORL (rechute respiratoire).

Ces différentes données suggèrent que les objectifs de traitement pourraient être différents en fonction de la phase de la maladie, d'une part la GEPA à la phase aiguë avec les manifestations vascularitiques (dans les 6-12 mois suivant le diagnostic), et d'autre part la GEPA à la phase chronique où dominent les manifestations ORL et/ou les exacerbations de l'asthme (après les 12 premiers mois suivant le diagnostic).

Objectifs du traitement à la phase aiguë de la GEPA (6-12 premiers mois suivant le diagnostic)

Cette période étant dominée par les manifestations vascularitiques de la GEPA, le panel d'experts propose que l'objectif de réponse repose sur :

- Le contrôle de la vascularite avec un score BVAS à 0,
- Une dose de glucocorticoïdes ≤ 7,5 mg/jour voire 5 mg/jour, à adapter selon les comorbidités du patient et la tolérance du traitement,
- En présence ou non d'un immunosuppresseur associé selon la sévérité initiale de la GEPA.

L'objectif de dose de glucocorticoïdes sous-entend le contrôle de la maladie au sens large, qu'il s'agisse des manifestations vascularitiques, ORL et/ou l'asthme.

Objectifs du traitement à la phase chronique de la GEPA (après les 12 premiers mois suivant le diagnostic)

Le panel d'experts propose que l'objectif de réponse lors de cette phase soit celui défini par les essais MIRRA et MANDARA, tous deux ayant évalué l'intérêt des anti-IL-5/IL-5R. Cet objectif de réponse est défini par :

- Le contrôle des manifestations vascularitiques avec un score BVAS à 0 et l'absence de rechute telle que définie plus haut,
- Le contrôle de l'asthme défini par un test de contrôle de l'asthme (ACT) entre 20 et 25)
- Le contrôle des manifestations ORL évalué par le SNOT-22, bien qu'il n'existe pas comme avec l'ACT de seuil précis permettant de définir un bon contrôle
- Une dose de glucocorticoïdes au long cours <5 mg/jour, avec un objectif idéalement de 0 mg/jour.

► **Références**

1. Emmi G, Bettioli A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* juin 2023;19(6):378-93.
2. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European Journal of Internal Medicine.* sept 2015;26(7):545-53.
3. Hellmich B, Holle J, Moosig F. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis: Update zu Klassifikation und Management. *Z Rheumatol.* mai 2022;81(4):286-99.
4. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* mars 2009;68(3):310-7.
5. Skov IR, Madsen H, Andersen JH, Pottegård A, Davidsen JR. Trends and predictors of specialist assessments in oral corticosteroid treated asthma among young adults. *ERJ Open Res.* juill 2022;8(3):00142-2022.

Traitement d'induction et place des glucocorticoïdes, du cyclophosphamide et du rituximab

► Énoncé de la recommandation et niveau de preuve

Recommandation	Niveau de preuve
La stratégie thérapeutique au cours de la GEPA est orientée selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le FFS 1996	Niveau 4
En cas de GEPA avec FFS=0, il est recommandé d'utiliser les corticoïdes seuls en première intention. En cas de GEPA FFS≥1, il est recommandé d'utiliser d'emblée une combinaison de corticoïdes et d'un immunosuppresseur. Le choix de l'immunosuppresseur se portera sur le cyclophosphamide ou le rituximab qui sera préféré en cas de positivité des ANCA anti-MPO	Niveau 4

► Argumentaire

La stratégie thérapeutique au cours de la GEPA est orientée selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le FFS 1996^{1,2}.

GEPA sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0)

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour. Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués. En l'absence d'étude disponible, un schéma de décroissance de 12 à 18 mois est recommandé avec comme points de repère essentiels 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an d'équivalent prednisone. Un traitement immunosuppresseur n'est pas justifié en première intention dans ces formes³. Il n'est prescrit qu'aux patients dont la GEPA n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (non obtention de la rémission ou rechute de la vascularite), ou s'il est nécessaire d'obtenir une épargne cortisonique en cas de cortico-dépendance à plus de 5 mg/j d'équivalent prednisone (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables), ou en cas d'intolérance aux corticoïdes. Pour mémoire, l'essai prospectif randomisé contrôlé contre placebo CHUSPAN2 a montré que l'ajout d'azathioprine dès le diagnostic de GEPA sans facteur de mauvais pronostic posé, n'apportait aucun bénéfice aux patients en termes de rémission, de rémission prolongée, de rechutes, d'exacerbation d'asthme ou rhino-sinusienne, ni d'épargne cortisonique⁴. De même, l'étude REOVAS n'a pas montré de bénéfice à l'ajout du rituximab aux corticoïdes en première intention chez les patients ayant un FFS=0⁵. Lorsqu'un traitement immunosuppresseur est indiqué en deuxième intention en l'absence de signe de gravité (FFS=0), le choix de l'immunosuppresseur se portera sur l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour), le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) ou le rituximab par analogie avec le traitement de la PAM ou de la GPA.

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

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie dégressive selon le schéma ci-dessus associé à un traitement immunosuppresseur. Le cyclophosphamide ou le rituximab peuvent être utilisés. En effet, l'essai REOVAS (Rituximab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis),

essai prospectif, randomisé, contrôlé, a comparé le rituximab à la stratégie conventionnelle basée sur le FFS pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de GEPA. La stratégie conventionnelle consistait en une corticothérapie associée à du cyclophosphamide pour les patients ayant un FFS ≥ 1 . Cet essai n'a pas montré de supériorité du RTX sur la stratégie conventionnelle pour induire la rémission à 180 jours. Le suivi à long terme de l'essai REOVAS a confirmé les résultats obtenus pendant les 12 premiers mois sur l'ensemble de la population de l'étude. L'analyse restreinte aux patients avec ANCA anti-MPO a montré une meilleure survie sans rechute mineure et majeure avec le rituximab comparativement à la stratégie conventionnelle⁶. Le cyclophosphamide est administré sous forme de bolus IV de 600 mg/m² puis 700 mg/m² (dose maximale de 1200 mg), à adapter en fonction de l'âge et de la fonction rénale, à J1, J15, J29, puis toutes les 3 semaines pour un total de 6 bolus. Le rituximab est utilisé à la posologie de soit 375mg/m² hebdomadaire pour 4 semaines consécutives ou soit 1g à J1 et J15, posologie utilisée dans l'essai REOVAS NCT02807103.

A ce jour, l'utilisation du mépolizumab en induction est actuellement à l'étude dans un essai prospectif français (Essai E-MERGE NCT05030155)].

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

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

► Références

1. [Guillevin](#) et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996 Jan;75(1):17-28.
2. Samson et al. [Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis \(Churg-Strauss syndrome\) enrolled in two prospective trials.](#) *J Autoimmun.* 2013 Jun;43:60-9.
3. Puéchal et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(12):2107-2116.
4. Puéchal et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:2175-86.
5. Terrier et al. Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial ABSTRACT NUMBER: L21.ACR 2021
6. Dutertre et al. [Long-term Efficacy of Remission-induction Regimens for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.](#) ABSTRACT NUMBER: 0854 • [ACR 2023](#)

Place de biothérapie anti-IL-5/IL-5R et des autres biothérapies de l'asthme

► Énoncé de la recommandation et niveau de preuve

Recommandation	Niveau de preuve
Le GFEV recommande l'utilisation du mepolizumab à la dose de 300 mg SC toutes les 4 semaines (AMM) ou du benralizumab 30 mg SC/4 semaines (hors AMM à ce jour) dans les formes de GEPA sans gravité, réfractaires ou cortico-dépendantes, en particulier pour les manifestations asthmatiques ou ORL symptomatiques malgré un traitement local optimal.	Niveau 4 (fort ou A)
Le GFEV suggère une utilisation prudente du dupilumab dans les formes de GEPA sans gravité, avec asthme sévère réfractaire ou cortico-dépendant, après échec d'un traitement anti IL-5/5R.,	Niveau 2 (faible ou C)
Le GFEV ne recommande pas l'omalizumab (anti-IgE) dans le traitement de la GEPA.	Niveau 2 (faible ou C)

► Argumentaire

Grâce aux traitements d'induction de la rémission, le contrôle de la GEPA est le plus souvent obtenu, mais il persiste dans au moins 50 % des cas un asthme résiduel et/ou un trouble ventilatoire obstructif persistant cortico-dépendant alors que la vascularite n'est plus active. Le traitement de la GEPA (surtout dans ces formes réfractaires ou cortico-dépendantes) nécessite une collaboration étroite entre les médecins internistes, les pneumologues et les ORL. Les pneumologues s'assurent que le patient reçoit un traitement inhalé optimal pour son asthme (association de β_2 -agonistes de longue durée d'action et de corticoïdes inhalés, éventuellement adjonction d'anticholinergiques, voire de glucocorticoïdes oraux), que celui-ci est pris de façon correcte (un accompagnement par de l'éducation thérapeutique peut être proposé), que les facteurs aggravants de l'asthme comme les comorbidités sont pris en charge (ex : reflux gastro-oesophagien par des mesures hygiéno-diététiques et des inhibiteurs de la pompe à protons, rhino-sinusite chronique), et que l'environnement ne comporte pas de facteur de surcroît (tabac, exposition allergénique, etc)¹. Les ORL s'assurent que la rhino-sinusite chronique est traitée (par des lavages des fosses nasales et des corticoïdes par voie nasale), que le traitement est bien réalisé par le patient, et que la polyposse naso-sinusienne bénéficie d'une prise en charge locale ou chirurgicale optimale. Le contrôle de l'asthme peut être évalué par un score ACT (asthma control test) <20 et <2 exacerbations nécessitant des corticoïdes. Le contrôle ORL peut être évalué par le score SNOT-22 et l'examen ORL. En cas de persistance d'un asthme ou d'une polyposse non contrôlés malgré un traitement inhalé maximal bien administré, pouvant inclure une corticothérapie orale et le contrôle des comorbidités, la mise sous anti-IL-5 ou anti-IL-5 récepteur doit être envisagée. Le mepolizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-IL-5 utilisé à 300 mg par voie sous-cutanée (3 fois la dose utilisée dans l'asthme) toutes les 4 semaines, a montré son efficacité dans une étude prospective randomisée, contrôlée contre placebo chez 136 patients atteints de GEPA en rechute ou réfractaire sans atteinte grave de la pathologie, en permettant un meilleur contrôle de la maladie, une diminution des éosinophiles et une diminution des doses de corticoïdes oraux². Une étude rétrospective a montré une efficacité comparable à la dose de 100 mg SC/4 semaines par rapport à 300 mg chez des patients principalement traités pour l'indication d'asthme difficile en contexte de GEPA³. Le mepolizumab dispose d'une AMM en traitement additionnel

des formes réfractaires ou récidivantes de GEPA à la posologie de 300 mg SC/4 semaines. A ce jour, ce traitement efficace et bien toléré n'est que suspensif puisque les patients traités pour un asthme éosinophilique sévère qui arrêtent leur traitement après 3 ans, se redégradent rapidement⁴. De plus il faut préciser un coût élevé de ces biothérapies.

Le benralizumab, anticorps monoclonal anti récepteur de l'IL-5, a été utilisé à la posologie de 30 mg par voie SC toutes les 4 semaines (dose double de celle utilisée au cours de l'asthme) dans une étude de non infériorité par rapport au mepolizumab. Cette étude prospective randomisée, contrôlée en double aveugle incluant 140 patients atteints de GEPA a montré une équivalence d'efficacité entre les 2 molécules en terme de contrôle de la maladie et de réduction de la dose des corticoïdes⁵. A ce jour (mai 2024), le benralizumab a l'AMM pour l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, mais pas pour la GEPA. Une étude rétrospective de vie réelle d'utilisation de cette molécule chez 68 patients a montré que les patients qui étaient en échec du mepolizumab répondraient moins bien au benralizumab utilisé en seconde ligne⁶.

Le dupilumab, anticorps monoclonal inhibant la chaîne alpha du récepteur pour l'IL-4 l'IL-13, a montré dans une étude rétrospective incluant 51 patients atteints de GEPA, dont 43 (84%) avaient reçu au moins un anti IL-5 auparavant, une efficacité chez environ un patient sur 2 mais ce switch s'est accompagné dans 67% des cas d'une augmentation de l'éosinophilie, qui était associée à une poussée sévère de la GEPA chez 40% des patients⁷.

De plus, le mepolizumab et le dupilumab ont l'AMM pour la prise en charge thérapeutique des polyposes nasales sévères, avec ou sans asthme, suite à la démonstration de leur efficacité dans des essais cliniques randomisés⁷⁻⁹.

L'omalizumab (anti IgE) n'a pas été évalué par des études randomisées dans le traitement de la GEPA. Dans un travail rétrospectif¹⁰, le taux de rémission était de seulement 15% et seuls 33% des patients ont eu une réponse partielle. Ces données ne plaident pas pour une utilisation de l'omalizumab dans la GEPA.

Les données concernant l'utilisation des nouvelles molécules, notamment le tézépélumab, anti-TSLP, qui dispose d'une AMM pour le traitement de l'asthme sévère, sont insuffisantes pour retenir une indication dans la GEPA¹¹. Enfin, de nouvelles études (essai E-MERGE) permettront de mieux définir la place exacte de ces biothérapies au cours de la GEPA, c'est-à-dire leur rôle comme traitement d'induction ou de maintenance de la rémission ou de traitement des formes réfractaires et rechutes sans gravité.

► Références

1. Raherison-Semjen C et al. Update of the 2021 recommendations for the management and follow-up of adult asthmatic patients under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. *Rev Mal Respir.* 2021 Dec;38(10):1048-1083.
2. Wechsler, M. E. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376:1921–1932.
3. Bettiol A et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Feb;74(2):295-306.
4. Liu MC et al. Health outcomes after stopping long-term mepolizumab in severe eosinophilic asthma: COMET. *ERJ Open Res.* 2022 Jan 10;8(1):00419-2021.
5. Wechsler, M. E. et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2024;390:911-21.

6. Cottu A. et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Dec;82(12):1580-1586.
7. Molina B. et al. [Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study.](#) *Ann Rheum Dis.* 2023 Dec;82(12):1587-1593.
8. Han JK et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):1141-1153.
9. Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.
10. Canzian A. et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Data from a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Mar;73(3):498-503.
11. Menzies-Gow A. et al. [Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma.](#) *N Engl J Med.* 2021 May 13;384(19):1800-1809.

Place de la chirurgie dans les atteintes rhinosinusiennes dans la GEPA

► Recommandations et niveau de preuve

Recommandation	Grade
Le traitement médical local a une place essentielle dans les atteintes ORL de la GEPA, reposant sur le lavage des fosses nasales et les corticoïdes locaux.	Grade A ou fort
L'atteinte rhino-sinusienne de la GEPA doit être prise en charge de manière multidisciplinaire, incluant un ORL, pour relier les symptômes à une atteinte spécifique de la GEPA et discuter l'indication chirurgicale en cas de symptômes non contrôlés.	Grade C ou faible
En cas de symptômes ORL invalidants malgré un traitement médical bien conduit, une chirurgie doit être discutée si le patient n'a jamais été opéré ou si la récurrence est tardive, en particulier en l'absence d'autre indication à une biothérapie (asthme). Si le patient a déjà été opéré, et d'autant plus si la récurrence est précoce, une biothérapie anti-IL-5/IL-5R peut être discutée d'emblée.	Grade A ou fort
Chez les patients présentant une réponse dissociée aux anti-IL-5/IL-5R (bonne pour l'asthme et insuffisante pour la polyposse naso-sinusienne), une nouvelle chirurgie en association à la poursuite des anti-IL-5/IL-5R peut être proposée.	Grade C ou faible

► Argumentaire

Les atteintes rhino-sinusiennes de la GEPA (granulomatose éosinophilique avec polyangéite) sont multiples et, comme l'asthme, elles peuvent précéder la survenue de la vascularite de plusieurs années. Elles se manifestent principalement sous la forme de rhino-sinusite chronique, avec ou sans polypes nasaux.

La rhinite hors cause allergique (congestion nasale, rhinorrhée, démangeaisons et éternuements) ainsi que la sinusite chronique (douleur ou pression faciale, congestion nasale, écoulement nasal purulent, réduction ou perte de l'odorat) peuvent être réfractaires aux traitements conventionnels, et une intervention chirurgicale est parfois nécessaire.

La polyposse naso-sinusienne (obstruction nasale, anosmie, rhinorrhée) est fréquente et peut significativement dégrader la qualité de vie. Une chirurgie peut permettre d'améliorer l'efficacité des traitements locaux et par la même améliorer la qualité de vie des patients.

Dans la GEPA, comme dans toutes les rhino-sinusites chroniques, le traitement local joue un rôle central. Bien que le traitement des atteintes rhino-sinusiennes associées à la GEPA, tout comme celui de l'asthme, n'ait pas fait l'objet d'études spécifiques, il est raisonnable de considérer que les modalités de prise en charge de la polyposse nasale puissent s'appliquer à celle associée à la GEPA. Le lavage des fosses nasales au sérum physiologique, suivi de l'application de corticoïdes topiques, a montré son intérêt dans le traitement des rhino-sinusites chroniques avec ou sans polypes (1,2). L'éducation aux techniques de lavage à bon volume (250 ml par fosse nasale) avec un dispositif de douche nasale et d'instillation du traitement local est essentielle pour une bonne mise en œuvre du traitement ([Vascularites systémiques: Réaliser un lavage de nez efficace \(fai2r.org\)](http://Vascularites_systémiques:_Réaliser_un_lavage_de_nez_efficace_(fai2r.org).)).

L'effet des corticoïdes topiques sur l'épargne de la corticothérapie systémique n'a pas été évalué. Cependant, étant donné leur bonne tolérance et leur moindre passage systémique, leur introduction précoce dans l'évolution de la GEPA devrait être envisagée, y compris chez les patients sous corticoïdes oraux. L'utilisation de corticoïdes intra-nasaux doit toujours être associée à des lavages nasaux, leur usage seul pouvant favoriser le développement de croûtes nasales et d'ulcérations.

En cas de rhino-sinusite chronique sans polypes, la configuration des fosses nasales peut entraîner des phénomènes de mauvaise ventilation et de confinement sinusien. Les symptômes peuvent alors être liés à diverses causes (hypertrophie des cornets, déviation de la cloison, rhinite allergique, polypose...) (3), que seul un examen endoscopique nasal par un ORL peut identifier, soulignant l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire.

En présence de polypose naso-sinusienne, si la symptomatologie ORL persiste malgré un traitement local bien conduit, il convient de suivre le référentiel thérapeutique de l'Association Française de Rhinologie de 2023, qui reprend de nombreuses recommandations de l'EUFOREA (4) :

- En cas d'échec du traitement local, une corticothérapie orale courte peut être discutée. Si malgré le traitement local et systémique, les plaintes ORL persistent, une intervention chirurgicale rhino-sinusienne peut être envisagée, à mettre en balance avec une biothérapie anti-IL-5/5R. Cependant, les biothérapies approuvées dans la polypose (mepolizumab et dupilumab) sont remboursées en France uniquement pour les patients ayant déjà subi une chirurgie ORL, quelle qu'elle soit.
- Les indications chirurgicales sont basées sur la symptomatologie du patient, l'impact sur la qualité de vie (évalué par des questionnaires validés tels que le SNOT-22, le RhinoQol ou le DyNaChron), l'aspect endoscopique, l'effet des traitements médicaux.
- Les chirurgies pour la polypose incluent principalement la polypectomie et l'éthmoïdectomie. La polypectomie consiste en l'exérèse des polypes des fosses nasales sans ouverture sinusienne, tandis que l'éthmoïdectomie consiste en une ouverture de tous les sinus de la face, apportant des résultats fonctionnels plus durables. Aucune donnée de la littérature ne permet de privilégier une chirurgie spécifique dans la GEPA. Cependant, la plupart des études disponibles ont été réalisées avant l'ère des biothérapies.

Le diagnostic de GEPA peut être fait à deux instants différents par rapport à la chirurgie des sinus :

- La chirurgie des sinus se fait avant le diagnostic de GEPA : les données suggèrent que la récurrence de la polypose est souvent précoce et qu'il est préférable de privilégier une biothérapie plutôt qu'une réintervention en cas de récurrence.
- La chirurgie des sinus a lieu alors que la GEPA est connue : les résultats de la chirurgie sinusienne sont bons, avec une amélioration du SNOT-22 à 6 mois (3).

Les données de la littérature orientent donc vers un traitement médical maximal en première intention (6). En cas de symptômes ORL invalidants malgré un traitement médical bien conduit, une chirurgie doit être discutée si le patient n'a jamais été opéré ou si la récurrence est tardive, en particulier en l'absence d'autre indication à une biothérapie (asthme).

Si le patient a déjà été opéré, mais que la récurrence est précoce, une biothérapie anti-IL-5/IL-5R peut être discutée d'emblée.

Si une chirurgie est nécessaire malgré un traitement optimal, notre consensus d'expert propose de privilégier une chirurgie fonctionnelle plutôt qu'une reboot surgery.

Enfin, chez les patients présentant une réponse dissociée aux anti-IL-5/IL-5R, avec une bonne réponse sur l'asthme mais une réponse insuffisante sur la polypose naso-sinusienne, les données spécifiques à la GEPA sont absentes. Dans la polypose associée à un asthme, une étude de faible effectif a suggéré qu'une nouvelle chirurgie en association avec la poursuite des anti-IL-5/IL-5R semblait réduire significativement le risque de récurrence (5).

► Références

1. Bhat AM, Heiland LD, Nguyen SA, Rathi VK, Schlosser RJ, Soler ZM. Topical steroids for chronic rhinosinusitis without nasal polyps: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 24 mai 2024;
 2. Staricha KL, Ali HM, Stokken JK. State of the Art Medical Management of Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy.* mars 2023;37(2):153-61.
 3. D'Onofrio M, La Prova D, Galdiero MR, Cantone E, Tremante E, Mascolo M, et al. Early Ear, Nose and Throat Manifestations in Eosinophilic Granulomatosis with Poliangioitis: Results from Our Cohort Group and Literature Review. *J Clin Med.* 7 nov 2023;12(22):6967.
 4. Hellings PW, Alobid I, Anselmo-Lima WT, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, Caulley L, et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. *Allergy.* mai 2024;79(5):1123-33.
 5. Guilleminault L, Villeneuve T, Didier A, Reber LL, Sigfried A, Serrano E, et al. Maintained effect of endoscopic sinus surgery in asthma responders to drugs targeting the IL5 pathway with persistent nasal polyposis. *Allergy.* nov 2023;78(11):3031-4.
- Evolution in Endoscopic Sinus Surgery: The Adjuvant Role of Reboot Surgery in Patients with Uncontrolled Nasal Symptoms of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

Néphroprotection

► Recommandations

L'adoption d'habitudes de vie saine est un élément primordial s'intégrant aux stratégies thérapeutiques de néphroprotection (alimentation saine, activité physique, sevrage du tabac). Les objectifs principaux de néphroprotection sont de prévenir l'hypertension artérielle, normaliser la pression artérielle et réduire l'albuminurie.

Il est recommandé de viser une pression artérielle <130/80 mmHg avant 65 ans ou 140/90 après 65 ans en privilégiant en première intention l'utilisation d'une association IEC ou ARA2 avec un inhibiteur calcique ou un diurétique thiazidique. Une limitation de la consommation de sel à <5 g/jour est recommandée chez tous les patients.

En cas de Maladie Rénale Chronique (MRC) avec un DFG <60 mL/min/1.73 m², un apport protéique de 0.8 g/kg/j est recommandé. Pour les patients atteints de MRC (avec ou sans HTA) associée à une albuminurie/créatininurie >30 mg/g, il est recommandé d'introduire un IEC ou un ARA2 à la dose maximale tolérée, puis d'ajouter un iSGLT2 si le DFG est >20 mL/min/1.73m² et si l'albuminurie reste >200 mg/g.

► Argumentaire

Au cours des vascularites associées aux ANCA (VAA), une atteinte rénale (glomérulonéphrite extra-capillaire) est présente chez 50 à 80 % des patients lors de la poussée inaugurale [1, 2]. Vingt à 30 % des patients avec atteinte rénale évoluent vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) à 5 ans malgré un traitement immunosuppresseur bien conduit [3, 4]. Après le traitement d'induction de la rémission, 30% des patients gardent une protéinurie > 0.5 g/g [1] témoignant de lésions séquellaires. De plus, le risque de mortalité toute cause est fortement associé au débit de filtration glomérulaire (DFG) [5].

La néphroprotection regroupe un ensemble de mesures thérapeutiques visant à prévenir le développement d'une insuffisance rénale aiguë et/ou de limiter l'aggravation des maladies rénales chroniques (MRC) établies [6]. De plus, la plupart des mesures de néphroprotection sont également cardioprotectrices, contribuant à réduire le risque de maladies cardiovasculaires. Elles incluent des recommandations en matière d'hygiène de vie et de régime alimentaire, ainsi que des traitements pharmacologiques.

La MRC se définit par la présence pendant plus de 3 mois, de :

- Marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie ou protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalie de la morphologie rénale),
- Et/ou d'une insuffisance rénale chronique, définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à <60 mL/min/1.73m² (formule CKD-Epi)

Les principaux facteurs de risque de progression de la MRC sont quant à eux : le DFG altéré, l'albuminurie, l'HTA, le diabète, l'âge, le sexe masculin et l'obésité.

Le risque de progression de la MRC vers le stade terminal (dialyse), ainsi que le risque d'évènements cardiovasculaires et de décès, sont fortement corrélés au DFG et au taux d'albuminurie [7]. Ce risque peut être stratifié simplement (Figure 1) en combinant la valeur du DFG estimé et le rapport albuminurie/créatininurie déterminé avec un échantillon urinaire [7]. Une évaluation personnalisée du risque d'IRT pour les patients atteints de MRC de stade 3 à 5 peut être précisé à l'aide d'équations plus complexes, telles que la Kidney Failure Risk Equation

(KFRE) qui intègrent des variables supplémentaires [8].

Les piliers de la néphroprotection sont le contrôle optimal de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie. La mise en œuvre de mesures de néphroprotection chez les patients atteints de MRC a démontré une amélioration du pronostic rénal et global. Aucune étude n'ayant porté spécifiquement sur les patients atteints de VAA, les recommandations formulées dans le document s'appuient sur les recommandations nationales et internationales concernant l'insuffisant rénal chronique, le patient hypertendu et le patient diabétique [6, 7, 9].

Mesures hygiéno-diététiques

Les habitudes de vie saine recommandées en population générale s'appliquent aux patients atteints de VAA et sont indissociables des interventions plus spécifiques. Il s'agit :

- De l'adoption d'une alimentation saine et équilibrée
- De la pratique d'une activité physique régulière adaptée aux capacités physiques et à l'âge
- De la lutte contre l'obésité
- Du sevrage du tabac

Recommandation :

Il est recommandé d'adopter des habitudes de vie saine (alimentation saine, activité physique, sevrage du tabac)

Régime sodé

La limitation des apports sodés est associée à une amélioration du contrôle tensionnel et à une diminution du risque d'évènement cardiovasculaires [10]. Dans plusieurs études randomisées contrôlées, un régime appauvrit en sel a permis une amélioration de l'équilibre tensionnel et une diminution de l'albuminurie [11]. L'OMS recommande un apport de sel < 5 g/jour en population générale [12]. La quantité de sel alimentaire ingérée est reflétée par la natriurèse/24 heures (objectif de natriurèse <85 mmol/24 heures).

Recommandation :

Atteindre un objectif de < 5 g/jour de sel

Apport protidique

Un apport trop élevé en protéines est associé à un déclin plus rapide du DFG chez le patient atteint de MRC. Les données sont moins robustes chez le sujet indemne de maladie rénale [13]. Même si l'effet néphroprotecteur d'un régime appauvrit en protéines reste débattu [14], les recommandations actuelles suggèrent une réduction de l'apport protidique quotidien à <0.8 g/kg/j en cas de DFG estimé <60 mL/min/1.73 m².

Recommandation :

Cibler un apport protidique de 0.8 g/kg/j en cas de MRC avec DFG <60 mL/min/1.73 m²

Objectifs tensionnels

Le contrôle de la pression artérielle permet de réduire le risque cardiovasculaire et la progression de la MRC. Le seuil d'intervention pharmacologique identifié dans la plupart des recommandations est 140/90 [9, 15] dans la population générale, cependant les cibles tensionnelles ne sont pas toujours concordantes. A distance des poussées de VAA, la pression artérielle doit être réduite chez tous les patients à des cibles <140/90 mmHg. Un objectif de PA

<130/80 doit être la cible chez les patients de moins de 65 ans, notamment avec des comorbidités (diabète, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, AVC, MRC). Il est recommandé d'initier une bithérapie à faible dose comportant un IEC ou un ARA2 en association avec un inhibiteur calcique ou un diurétique thiazidique [9].

Recommandation :

Cibler un objectif de pression artérielle <130/80 si âge <65 ans (et bonne tolérance du traitement), <140/90 si âge >65 ans

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) chez les patients atteints de MRC

Les IEC et les ARA2, outre leurs effets en termes de réduction du risque cardiovasculaire, permettent de réduire le taux de protéinurie et la progression de la MRC [16-18]. Ainsi, l'une ou l'autre des classes est recommandée en première intention [7] :

- En cas d'hypertension artérielle quelle que soit le taux d'albuminurie
- En l'absence ou en présence d'une hypertension artérielle en cas d'albuminurie > 30 mg/g et quel que soit le DFG estimé.

La dose utilisée sera la dose maximale tolérée, sous surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie. Dans le cadre d'une poussée de VAA avec IRA, l'initiation peut être différée de 4 à 6 semaines.

Recommandation :

Initier un IEC ou un ARA2 en cas de MRC et d'albuminurie >30 mg/g de créatininurie

Inhibiteurs de SGLT2

Les inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2, canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) administrés en combinaison avec un IEC ou un ARA2 ont démontré une réduction significative du risque de mortalité toute cause, de la mortalité cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque, en comparaison au groupe contrôle (IEC ou ARA2) chez le patient diabétique de type 2 et non diabétique [19, 20]. Leurs bénéfices au plan rénal a été démontré chez les patients diabétiques de type 2 et non diabétiques, avec une MRC (DFG 20-75 mL/min/1.73m²) et une albuminurie > 200 mg/g. En synergie avec un IEC ou un ARA2, les iSGLT2 diminuent le risque de déclin du DFG, d'IRT et d'IRA [21-23]. L'effet néphroprotecteur n'est pas établi en cas de MRC chez le non diabétique avec une albuminurie <200 mg/g [7].

Recommandation :

Adjoindre un iSGLT2 en cas de MRC avec DFG_e>20 mL/min/1.73m² en cas d'albuminurie >200 mg/g

Figure 1.

Pronostic de la MRC selon les catégories de DFG et de RAC			Rapport albuminurie/creatininurie (RAC en mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30 mg/g	30-300 mg/g	>300
Catégories de DFG (mL/min/1.73m ²)	G1	≥ 90			
	G2	60-90			
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	<15			

Vert : faible risque, jaune : risque modéré ; orange : risque élevé, rouge : risque très élevé. Adapté depuis Levin et al, Kidney Int, 2024.

► Références

1. Benichou, N., et al., *Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis*. Kidney Int, 2023. **103**(6): p. 1144-1155.
2. Jennette, J.C. and P.H. Nachman, *ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(10): p. 1680-1691.
3. Berden, A.E., et al., *Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(10): p. 1628-36.
4. Bate, S., et al., *The Improved Kidney Risk Score in ANCA-Associated Vasculitis for Clinical Practice and Trials*. J Am Soc Nephrol, 2024. **35**(3): p. 335-346.
5. Sanchez Alamo, B., et al., *Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis*. Nephrol Dial Transplant, 2023. **38**(7): p. 1655-1665.
6. HAS. *Guide du parcours de soins - Maladie rénale chronique*. 2023; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc.
7. Levin, A., et al., *Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns*. Kidney Int, 2024. **105**(4): p. 684-701.
8. Tangri, N., et al., *Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis*. JAMA, 2016. **315**(2): p. 164-74.
9. Unger, T., et al., *2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines*. Hypertension, 2020. **75**(6): p. 1334-1357.
10. Neal, B., et al., *Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death*. N Engl J Med, 2021. **385**(12): p. 1067-1077.
11. McMahon, E.J., et al., *Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2021. **6**(6): p. CD010070.
12. WHO, *Sodium reduction*.
13. Ko, G.J., et al., *The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity*. J Am Soc Nephrol, 2020. **31**(8): p. 1667-1679.
14. Hahn, D., E.M. Hodson, and D. Fouque, *Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **10**(10): p. CD001892.
15. HAS, *Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte*. 2016.

16. *Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia).* Lancet, 1997. **349**(9069): p. 1857-63.
17. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 861-9.
18. Lewis, E.J., et al., *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.* N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 851-60.
19. Zelniker, T.A., et al., *SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials.* Lancet, 2019. **393**(10166): p. 31-39.
20. Cowie, M.R. and M. Fisher, *SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control.* Nat Rev Cardiol, 2020. **17**(12): p. 761-772.
21. Perkovic, V., et al., *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy.* N Engl J Med, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.
22. Heerspink, H.J.L., et al., *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.* N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.
23. The, E.-K.C.G., et al., *Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.* N Engl J Med, 2023. **388**(2): p. 117-127.

Recommandations chez les patients avec insuffisance rénale chronique terminale

► Enoncé de la recommandation

Le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement d'induction de la rémission et/ou de l'instauration ou de la poursuite d'un traitement de maintien de la rémission mérite d'être bien évalué chez les patients atteints de VAA ayant atteint l'insuffisance rénale terminale (IRCT) (DFG < 15 ml/min/1.73m² ou nécessité de dialyse pendant plus de 3 mois), en particulier en cas d'atteinte rénale isolée.

Comme dans la population générale, chaque patient en IRCT doit être évalué pour une éventuelle inscription sur liste d'attente de transplantation rénale. Un délai minimal de 6 mois de rémission semble raisonnable avant d'envisager la transplantation.

► Argumentaire

Gestion du traitement immunosuppresseur chez le patient en IRCT

La survie en dialyse des patients atteints de VAA est similaire à celle des autres patients dialysés (registre ANZDATA¹, registre REIN², registre ERA-EDTA³), avec toutefois une proportion de mortalité de cause infectieuse plus importante². De plus, l'incidence des rechutes diminue chez les patients en IRCT alors que leur risque de présenter une complication infectieuse ou cardiovasculaire augmente⁴⁻⁶. Ainsi, si tous les patients atteints de VAA, y compris ceux avec une atteinte rénale sévère isolée, justifient d'un traitement d'induction de la rémission, la poursuite de ce traitement au-delà de 4 mois et/ou l'instauration d'un traitement de maintien de la rémission chez les patients ayant atteint l'IRCT (DFG < 15 ml/min/1.73m² ou nécessité de dialyse pendant plus de 3 mois) reste un sujet débattu.

Les recommandations KDIGO 2024⁷ suggèrent d'envisager l'arrêt du traitement immunosuppresseur après 3 mois chez des patients dépendants de la dialyse et qui ne présentent aucune manifestation extrarénale de la maladie. En effet, la probabilité de redevenir indépendant de dialyse, en l'absence de récupération dans les 4 mois, semble faible⁸. Il n'y a pas d'autres recommandations précises émises sur ce sujet par les autres sociétés (EULAR 2022⁹, ACR/VF 2021¹⁰, Can-Vasc 2021¹¹, GFEV 2020¹²). L'étude MASTER-ANCA (NCT03323476), étude française prospective randomisée, évalue actuellement l'intérêt de poursuivre le traitement d'entretien chez les patients en IRCT. Dans l'attente de ces résultats, il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour ne pas traiter ces patients.

Ainsi, nous recommandons une évaluation individuelle de la balance bénéfice/risque, en fonction du risque de rechute d'une part (patient ayant des ANCA persistants ou en hausse, *a fortiori* s'ils sont de type PR3) et du risque de complications (infectieuses, *a fortiori* si la dialyse est effectuée sur un cathéter, ou cardiovasculaires) d'autre part. La possibilité d'une surveillance régulière lors de la dialyse est également un élément rassurant à considérer. Le souhait du patient, informé des bénéfices et risques attendus liés à l'arrêt/poursuite du traitement, doit également être considéré.

Il n'y a pas suffisamment de données pour émettre des recommandations concernant l'intérêt (ou non) de surveiller de façon systématique les ANCA en dialyse chronique.

Transplantation rénale

Il a été montré que la survie globale des patients en IRT atteints de GPA est meilleure après transplantation qu'en dialyse (registre USRDS¹³). Elle semble similaire à celles des autres patients transplantés¹⁴⁻¹⁶, avec toutefois des discordances entre les études, notamment en lien avec le choix du groupe de référence (dans le registre ANZDATA, par rapport au groupe contrôle, la survie patient ajustée est moins bonne pour les PAM (polyangéite microscopique), et la survie ajustée est similaire pour les GPA (granulomatose avec polyangéite)¹ ; dans le registre ERA_EDTA, par rapport à une population de patients dialysés, qu'ils soient diabétiques ou non, atteints d'une glomérulopathie (autre que VAA) ou non, la survie globale était meilleure chez les patients atteints de VAA³).

De même, la survie du greffon des patients atteints de vascularite semble similaire à celles des autres transplantés^{14,15}, avec ici encore des discordances entre les études (dans le registre ANZDATA, par rapport au groupe contrôle, la survie ajustée du greffon était moins bonne pour les PAM, et la survie ajustée était similaire pour les GPA¹ ; dans le registre ERA-EDTA et le registre UNOS, par rapport à une population de patients greffés, qu'ils soient diabétiques ou non, atteints d'une glomérulopathie (autre que VAA) ou non, la survie greffon était meilleure chez les patients VAA^{3,16}).

Si le risque de rechute de VAA est diminué en dialyse⁴⁻⁶ par rapport à la population de patient atteints de VAA non dialysée, il l'est encore plus après transplantation^{17,18}, probablement en raison du traitement immunosuppresseur. Bien qu'associées à la perte du greffon¹⁹, les rechutes ne représentent en fait qu'une faible proportion de celles-ci^{19,20} et des causes de décès²¹.

Les KDIGO 2024⁷ recommandent d'attendre au moins 6 mois de rémission clinique avant la transplantation (ce qui en pratique est en général inférieur à la durée minimale sur la liste d'attente), une transplantation trop précoce (rémission < 12 mois) ayant été associée à une moindre survie patient²². Des rechutes ont été décrites quelle que soit le délai entre la rémission et transplantation, et des rechutes peuvent survenir dans des délais très variables (de 15 jours à plus de 15 ans)^{23,24}. Les KDIGO recommandent également de ne pas considérer la persistance d'ANCA positifs comme un frein à l'inscription ni à la transplantation, toutefois en raison d'études discordantes, la valeur pronostique de la séropositivité des ANCA reste débattue : certains auteurs rapportent un surrisque de rechute chez les patients ANCA positifs lors de la transplantation^{15,17,25,26}, d'autres ne retrouvaient pas d'effet^{24,27}. La séropositivité n'était en tout cas pas associée à la survie greffon ou patient^{22,27}. Chez les patients doubles positifs (ANCA et anti-MBG), il est en revanche nécessaire que ces derniers soient négatifs pour la transplantation en raison du risque de rechute (dans les cas de véritables maladies de Goodpasture)²⁷.

Les recommandations de l'ACR/VF 2021¹⁰ recommandent l'évaluation conditionnelle à la transplantation pour les patients VAA en rémission. Il n'y a pas d'autres recommandations précises émises sur ce sujet par les autres sociétés (EULAR 2022⁹, ACR/VF 2021¹⁰, CanVasc 2021¹¹, GFEV 2020¹²).

Ainsi, comme dans la population générale, la transplantation rénale reste le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. À ce titre, nous recommandons d'évaluer tout patient VAA en IRT pour une éventuellement inscription sur la liste d'attente, et ce dès un DFG < 20 mL/min. Comme dans les autres néphropathies, afin d'optimiser les chances des patients de pouvoir être transplanté dans de bonnes conditions, la correction d'une éventuelle dénutrition, une évaluation musculaire et cardio-vasculaire (voire une rééducation si nécessaire), de même qu'une évaluation gériatrique le cas échéant, sont recommandés en amont de la transplantation, particulièrement chez ces patients déjà traités par immunosuppresseurs et corticoïdes.

Il n'y pas suffisamment de données pour émettre des recommandations spécifiques concernant :

- Le traitement idéal après la transplantation rénale
- L'intérêt (ou non) de surveiller de façon systématique les ANCA au décours de la greffe

► Références

1. Tang W, Bose B, McDonald SP, et al. The Outcomes of Patients with ESRD and ANCA-Associated Vasculitis in Australia and New Zealand. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(5):773-780. doi:10.2215/CJN.08770812
2. Romeu M, Couchoud C, Delarozière JC, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014;107(7):545-555. doi:10.1093/qjmed/hcu043
3. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D, et al. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association Registry. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(4):613-620. doi:10.1053/j.ajkd.2015.03.025
4. Kauffmann M, Bobot M, Robert T, et al. Disease Activity and Adverse Events in Patients with ANCA-Associated Vasculitides Undergoing Long-Term Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(11):1665-1675. doi:10.2215/CJN.03190321
5. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney International*. 2009;76(6):644-651. doi:10.1038/ki.2009.218
6. Weidanz F, Day CJ, Hewins P, Savage CO, Harper L. Recurrences and Infections During Continuous Immunosuppressive Therapy After Beginning Dialysis in ANCA-Associated Vasculitis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(1):36-46. doi:10.1053/j.ajkd.2007.04.018
7. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney International*. 2024;105(3):447-449. doi:10.1016/j.kint.2023.10.009
8. Lee T, Gasim A, Derebail VK, et al. Predictors of Treatment Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis with Severe Kidney Failure. *CJASN*. 2014;9(5):905-913. doi:10.2215/CJN.08290813
9. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. Published online March 16, 2023;ard-2022-223764. doi:10.1136/ard-2022-223764
10. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1088-1105. doi:10.1002/acr.24634
11. Mendel A, Ennis D, Go E, et al. CanVasc Consensus Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitis: 2020 Update. *J Rheumatol*. 2021;48(4):555-566. doi:10.3899/jrheum.200721
12. Terrier B, Charles P, Aumaitre O, et al. ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse Med*. 2020;49(3):104031. doi:10.1016/j.lpm.2020.104031
13. Wallace ZS, Wallwork R, Zhang Y, et al. Improved survival with renal transplantation for end-stage renal disease due to granulomatosis with polyangiitis: data from the United States Renal Data System. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1333-1338. doi:10.1136/annrheumdis-2018-

213452

14. Moroni G, Torri A, Gallelli B, et al. The Long-Term Prognosis of Renal Transplant in Patients With Systemic Vasculitis. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(9):2133-2139. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01904.x
15. Marco H, Mirapeix E, Arcos E, et al. Long-term outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(3):338-347. doi:10.1111/ctr.12084
16. Shen J, Gill J, Shangguan M, Sampaio MS, Bunnapradist S. Outcomes of renal transplantation in recipients with Wegener's granulomatosis: Renal transplantation in Wegener's granulomatosis. *Clinical Transplantation*. 2011;25(3):380-387. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01248.x
17. Geetha D, Eirin A, True K, et al. Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Multicenter Experience. *Transplantation*. 2011;91(12):1370-1375. doi:10.1097/TP.0b013e31821ab9aa
18. Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(7):1258-1263. doi:10.1681/ASN.V971258
19. Göçeroğlu A, Rahmattulla C, Berden AE, et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation*. 2016;100(4):916-924. doi:10.1097/TP.0000000000000910
20. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):103-109. doi:10.1056/NEJMoa013036
21. El-Husseini A, Saleh S, Hamad O, et al. Outcome of Patients With Small Vessel Vasculitis After Renal Transplantation: National Database Analysis. *Transplantation Direct*. 2018;4(3):e350. doi:10.1097/TXD.0000000000000769
22. Little MA, Hassan B, Jacques S, et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(10):3219-3225. doi:10.1093/ndt/gfp347
23. Binda V, Favi E, Calatroni M, Moroni G. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Kidney Transplantation. *Medicina*. 2021;57(12):1325. doi:10.3390/medicina57121325
24. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney International*. 1999;56(4):1544-1550. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00666.x
25. Geetha D, Lee SM, Shah S, Rahman HM. Relevance of ANCA positivity at the time of renal transplantation in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol*. 2017;30(1):147-153. doi:10.1007/s40620-015-0253-6
26. Masset C, Kandel-Aznar C, Dantal J, et al. Early and late ANCA vasculitis relapses after kidney transplantation may have different presentations. *Clin Kidney J*. 2022;15(5):1021-1023. doi:10.1093/ckj/sfac016
27. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney International*. 2007;71(12):1296-1301. doi:10.1038/sj.ki.5002244
28. Moroni G, Torri A, Gallelli B, et al. The Long-Term Prognosis of Renal Transplant in Patients With Systemic Vasculitis. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(9):2133-2139. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01904.x
29. Little MA, Hassan B, Jacques S, et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is

it safe? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(10):3219-3225. doi:10.1093/ndt/gfp347
30. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation.
American Journal of Transplantation. 2006;6(11):2535-2542. doi:10.1111/j.1600-
6143.2006.01502.x

Recommandations sur la prise en charge chez la personne âgée de plus de 75 ans

► Énoncé de la recommandation et niveau de preuve

Recommandation	Niveau de preuve
La prise en charge de la personne âgée (> 75 ans) atteinte de vascularite a pour objectif la survie sans rechute associée à la préservation de son autonomie.	Niveau 2
Chaque évènement accroissant le risque de perte d'autonomie, il est recommandé d'intégrer dans la prise en charge la prévention des complications iatrogènes notamment infectieuses par une mise à jour du calendrier vaccinal, une vaccination anti pneumococcique, l'adjonction de triméthoprim-sulfaméthoxazole et une surveillance rapprochée des gammaglobulines en cas de traitement par rituximab.	Niveau 4
Pour le traitement d'induction, il est recommandé de privilégier l'association du rituximab et d'une corticothérapie à décroissance rapide selon l'étude PEXIVAS.	Niveau 4
Un traitement d'entretien de 2 ans, associant l'administration semestrielle de 500 mg de rituximab à une corticothérapie dégressive, est recommandé pour prévenir les rechutes.	Niveau 4

► Argumentaire

1. La prise en charge de la personne âgée (> 75 ans) atteinte de vascularite a pour objectif la survie sans rechute associée à la préservation de son autonomie.

Les objectifs de prise en charge de la personne âgée sont les mêmes que ceux des patients plus jeunes, en y ajoutant la prévention de la dépendance. Chez la personne âgée hospitalisée ≥ 70 ans, l'incidence de la dépendance liée à une hospitalisation est proche de 50 %, la dépendance iatrogène pouvant être évitée dans 80 % des cas (1,2). Dans une étude prospective de 1377 patients atteints de VAA, l'importance des séquelles augmentait avec l'âge et était plus en lien avec les comorbidités ou la toxicité des traitements qu'avec les manifestations de la VAA (3). En plus d'altérer la qualité de vie, la perte d'autonomie est responsable d'une augmentation du risque de ré-hospitalisation et de décès. Dans une cohorte de 83 patients atteints de VAA de 74 ans d'âge médian, une moindre autonomie était associée à une moindre survie globale (4). Dans une étude prospective de 120 patients atteints de VAA d'âge médian de 54 ans, une faible force de préhension, marqueur de sarcopénie et de fragilité, était indépendamment associée à la survenue d'effets indésirables graves ainsi qu'à davantage de séquelles (5).

2. Chaque évènement accroissant le risque de perte d'autonomie, il est recommandé d'intégrer dans la prise en charge la prévention des complications iatrogènes notamment infectieuses par une mise à jour du calendrier vaccinal, une vaccination anti pneumococcique, l'adjonction de triméthoprim-sulfaméthoxazole et une surveillance rapprochée des gammaglobulines en cas de traitement par rituximab.

Des recommandations sur la prévention de la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez

la personne âgées ont été rédigées par la Haute Autorité de Santé (1). Dans une cohorte prospective européenne, la survenue d'infections, plus que l'activité de la VAA, était associée à un sur risque de décès suivant la première année d'une poussée de VAA (6). Un effort particulier doit donc être centré sur la prévention des infections dans cette population à risque.

3. Pour le traitement d'induction, il est recommandé de privilégier l'association du rituximab et d'une corticothérapie à décroissance rapide selon l'étude PEXIVAS.

Le rituximab a été peu évalué comme traitement d'induction chez les personnes âgées atteintes de VAA (7,8). Une étude française multicentrique a observé un taux de rémission complète de 86 % à 6 mois chez 66 patients atteints de VAA d'âge médian 80 ans et traités en induction par du rituximab associé à une corticothérapie à forte dose (8–10). Ces résultats sont similaires aux cohortes de patients plus jeunes atteints de VAA traités par rituximab en induction (11,12) et suggèrent que le rituximab possède la même efficacité. Dans la cohorte française de patients ≥ 75 ans, traités en induction par rituximab et corticothérapie à forte dose selon les recommandations françaises de 2019 issues du protocole CORTAGE, le taux d'infection sévère s'élevait à 21 % à 6 mois, soit 46,6 pour 100 patients-années (8). Les infections étaient à bacille gram négatif dans 55 % des cas, reflétant une immunodéficience médiée par les neutrophiles et monocytes-macrophages que l'on observe chez les patients sous corticothérapie (13). A titre comparatif, dans une cohorte française de 114 patients (âge médian 52 ans) traités par rituximab en induction pour une VAA, le taux d'infection sévère était de 4,9 pour 100 patients-années (11). L'essai thérapeutique LoVAS a conclu à une moindre survenue d'infections sévères lors du traitement d'induction par rituximab, lorsque les patients (âge médian 73 ans) étaient traités par une corticothérapie à faible dose (7,2 %) comparativement à ceux traités par une corticothérapie à forte dose (20 %) (14). De plus, chez les patients âgés ayant reçu du rituximab comme traitement d'entretien, le taux d'infection sévère n'était que de 8,4 pour 100 patients-années (9). Toutes ces données suggèrent que le taux élevé d'infection sévère observé chez la personne âgée à la phase initiale est lié aux fortes doses de corticoïdes administrées. Les recommandations ne préconisent pas la rapide décroissance des corticoïdes de l'étude LoVAS, qui a évalué en ouvert des patients atteints de vascularite sans sévérité, essentiellement ANCA-MPO, dont 32 % n'ont pas pu suivre le régime de décroissance prédéfini et 61 % n'ont pas pu arrêter les corticoïdes à 6 mois. Même si l'essai thérapeutique PEXIVAS (âge médian 63 ans) n'a pas inclus spécifiquement des personnes âgées, son fort niveau de preuve incite à recommander ce régime court de décroissance de corticothérapie (15).

4. Un traitement d'entretien de 2 ans, associant l'administration semestrielle de 500 mg de rituximab à une corticothérapie dégressive, est recommandé pour prévenir les rechutes.

Dans une cohorte rétrospective de 299 patients atteints de GPA ou MPA, les patients dont le diagnostic avait été posé après 75 ans avaient une moindre probabilité de recevoir un traitement d'entretien par immunosuppresseur que les patients âgés entre 65 et 75 ans (16). Pourtant, dans le sous-groupe des patients ≥ 75 ans, la survie sans rechute était meilleure lorsqu'ils étaient traités par une association d'immunosuppresseur et de corticoïdes que lorsqu'ils étaient traités par corticoïdes seuls. Ces données suggèrent qu'un traitement immunosuppresseur d'entretien doit être administré aux patients âgés pour prévenir les rechutes, une nouvelle escalade des corticoïdes et d'immunosuppresseurs et donc le risque infectieux et de décès. Une cohorte française de 63 patients ≥ 75 ans traités par rituximab en entretien, a observé un taux de rechute majeure

de 1,8 pour 100 patients-années (8). A titre comparatif, dans une cohorte française de 91 patients (âge médian 52 ans) sous rituximab en traitement d'entretien pour une GPA, le taux de rechute majeure était de 4,2 pour 100 patients années (11). Le taux d'infection sévère dans la cohorte française ≥ 75 ans était de 14 % à 2 ans (soit 8,4 pour 100 patients-années) (8). Ces résultats sont globalement similaires à ceux de deux cohortes française et américaine (4,9 et 7,1 pour 100 patients-années, respectivement) (11,17). Ces données plaident en faveur du rituximab comme traitement d'entretien.

► Références

1. Haute Autorité de Santé [cité 4 mai 2024]. Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801190/fr/prevenir-la-dependance-iatrogene-liee-a-l-hospitalisation-chez-les-personnes-agees.
2. Gill TM, et al. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA* 2010;304:1919-28.
3. Bloom JL, et al. The association between age at diagnosis and disease characteristics and damage in patients with ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2023;75:2216-27.
4. McGovern D, et al. Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1076-83.
5. Henriquez S, et al. Handgrip strength is a comorbidity marker in systemic necrotizing vasculitides and predicts the risk of fracture and serious adverse events. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:2581-90.
6. Little MA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036-43.
7. Timlin H, et al. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:67-9.
8. Thietart S, et al. Evaluation of rituximab for induction and maintenance therapy in patients 75 years and older with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2220925.
9. Pagnoux C, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2015;67:1117-27.
10. Terrier B, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(Suppl 2):351.
11. Puéchal X, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: a single-centre cohort study on 114 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:401-9.
12. Smith RM, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1243-9.
13. Azoulay E, et al. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *Lancet Respir Med* 2019;7:173-86.
14. Furuta S, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:2178-87.

15. Walsh M, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622-31.
16. Thietart S, et al. Patients of 75 years and over with ANCA-associated vasculitis have a lower relapse risk than younger patients: A multicentre cohort study. *J Intern Med* 2022;291:350-63.
17. Merkel PA, et al. Long-term safety of rituximab in granulomatosis with polyangiitis and in microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:1372-8.

Recommandations sur la place des biomarqueurs dans le suivi des VAA

► Recommandations et argumentaire

1) La surveillance de la CRP est recommandée lors de chaque réévaluation de la vascularite

La C-reactive protein (CRP) est régulièrement augmentée chez les patients en poussée de VAA. Toutefois, son augmentation et son taux ne sont pas suffisamment corrélées à l'activité de la VAA et à son devenir pour en faire un test prédictif de précision, utilisée seule.

En revanche, son faible coût, sa positivité chez certains patients présentant une VAA active mais infra-clinique, et la possibilité d'identifier un processus inflammatoire (infectieux) sous-jacent débutant, en particulier chez les patients recevant une corticothérapie, doit conduire à son dosage systématique. La persistance ou l'apparition d'une élévation de la CRP au cours du suivi, doit conduire à une exploration des foyers infectieux potentiels et à rechercher d'autres signes cliniques ou biologiques d'activité de la VAA.

2) La surveillance de la fonction rénale (créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule CKD-EPI), du rapport protéinurie/créatininurie (sur échantillon urinaire) et de l'hématurie (par bandelette urinaire et/ou ECBU) est recommandée lors de chaque réévaluation de la vascularite

L'atteinte rénale est très fréquente au diagnostic ou lors d'une rechute de VAA. La surveillance des paramètres rénaux au cours du suivi a pour objectifs: d'estimer le bon contrôle de la vascularite rénale, d'identifier une éventuelle rechute limitée au rein et d'optimiser le traitement néphroprotecteur non immunosuppresseur. Les 3 paramètres usuels (créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG), ratio protéinurie sur créatininurie sur échantillon, et hématurie) doivent être mesurés à chaque consultation de manière systématique, les atteintes rénales pouvant être infra-cliniques et non corrélées au devenir des autres atteintes de la vascularite.

A la fin du traitement d'induction (habituellement M3), la persistance d'une protéinurie supérieure à 0.5 g/g et/ou d'une hématurie sont associées à un moins bon pronostic rénal (1). La persistance d'une hématurie au-delà de M3 est associée à une majoration du risque de rechute rénale à moyen terme, mais doit aussi faire s'interroger sur la persistance d'une activité de la vascularite. On s'aidera alors des éléments suivants : uPCr > 0.5 g/g et/ou aggravation ou non amélioration du DFG et/ou signes extra-rénaux d'activité de la vascularite. L'évaluation non-invasive de la réponse rénale, dans l'attente d'autre biomarqueurs (cf. infra), repose donc sur un faisceau d'arguments directs et indirects (estimation de l'activité extra-rénale, élimination des diagnostic alternatifs, intensité de la protéinurie, persistance ou réapparition de l'hématurie microscopique). En cas de doute, la surveillance clinico-biologique doit être rapprochée et une biopsie rénale de contrôle proposée pour ne pas négliger la possibilité d'une vascularite rénale active nécessitant une modification du traitement immunosuppresseur ou pour étayer la présence uniquement de lésions chroniques inactives qui justifient simplement d'une optimisation de la néphroprotection non spécifique.

La réapparition d'une hématurie à distance d'une normalisation du sédiment urinaire est un argument en faveur d'une rechute rénale débutante, mais doit également faire éliminer une cause urologique spécifique (néoplasie urothéliale favorisée par le cyclophosphamide et/ou un tabagisme actif).

L'aggravation d'une insuffisance rénale sous-jacente doit également faire discuter un contrôle histologique pour éliminer une poussée de la vascularite rénale (cf. supra, protéinurie et hématurie), soit pour éliminer une autre cause d'insuffisance rénale, comme une néphropathie immunoallergique (par exemple au sulfaméthoxazole – triméthoprime).

3) La recherche d'ANCA et de leur spécificité anti-PR3 et anti-MPO peuvent être réalisée lors du suivi du patient. Néanmoins, leur évolution, prise isolément, ne doit pas être un élément déterminant du traitement (en dehors d'un essai thérapeutique).

La surveillance des ANCA et la valeur prédictive de leur positivité persistante ou de leur positivisation dans la survenue d'une rechute de VAA est source d'une très vaste littérature scientifique. De nombreuses études montrent une réduction du risque de rechute lorsque les ANCA sont négativés après le traitement d'induction(2,3) avec une meilleure valeur prédictive négative des ANCA anti-MPO (4–6). Les données concernant les ANCA anti-PR3 incitent à plus de prudence même si dans l'étude prospective RAVE, en l'absence de traitement d'entretien par rituximab, la repositivisation des ANCA anti-PR3 ou l'augmentation de leur titre étaient associées à un risque augmenté de rechute(7). Dans les études poolées MAINRITSAN, la négativisation des ANCA anti-PR3 n'est pas associée à l'absence de rechutes. Dans une étude rétrospective réalisée à Cochin, 25% des rechutes de patients suivis pour une vascularite anti-PR3 survenaient en l'absence d'ANCA(8) et dans l'étude de Mc Lure, la positivisation des ANCA était statistiquement associée aux rechutes mais 50% des patients avec des ANCA positifs n'ont pas rechuté(9).

Deux études prospectives randomisées avaient pour but d'évaluer un traitement en fonction des paramètres biologiques, CD19 et ANCA, en phase d'entretien des VAA.

Dans l'essai randomisé MAINRITSAN2, les patients du groupe « à la demande » recevaient 500 mg de rituximab tous les 3 mois si leurs CD19 étaient positifs ou si leurs ANCA se positivisaient ou avaient une augmentation significative de leur titre. Ce groupe était comparé au schéma standard d'entretien (Rituximab systématique à la dose de 500 mg à J0J15 puis tous les 6 mois)(10). Dans cette étude, 5 profils d'évolution d'ANCA ont été identifiés: toujours négatifs, négatifs puis positifs, positifs puis négatifs, positifs en augmentation, positifs stables. Il n'a pas été mis en évidence d'association statistique et ces profils et le fait de rechuter. Il est tout de même à noter qu'aucun patient ayant une vascularite anti MPO n'a rechuté avec des ANCA négatifs.

Dans l'essai MAINTAINCAVAS(11), les patients étaient tirés au sort entre recevoir une nouvelle injection de rituximab soit en cas de repopulation B périphérique (lymphocytes CD19+ > 9/mm³ – groupe « CD19 »), soit en cas de repositivisation des ANCA ou majoration significative du titre ANCA (groupe « ANCA »).. Dans cette étude, des 14 patients ayant présenté une poussée clinique dans le groupe « ANCA », 5 patients n'avaient pas de critère sérologique de traitement, 1 patient avait présenté une poussée sérologique traitée par rituximab mais a quand même développé une poussée clinique, et 8 patients ont eu une poussée sérologique simultanément à leur poussée clinique, empêchant ainsi l'utilisation du rituximab selon le protocole. Il n'y a donc pas de parallélisme strict entre l'évolution des ANCA et l'évolution clinique à l'échelle individuelle.

Pour résumer:

- la négativité des anticorps anti-MPO semble avoir une bonne valeur prédictive négative sur la survenue d'une rechute (ce qui n'est pas le cas pour les anti-PR3)
- identifier un profil d'évolution d'ANCA et l'associer à un profil évolutif de patient peut être intéressant pour aider au diagnostic des rechutes ultérieures

- une repositivation des ANCA ou une augmentation de leur titre ne doit pas être le seul facteur amenant à modifier ou introduire un traitement immunosuppresseur mais doit inciter à la prudence et à une surveillance plus rapprochée.

4) Le typage lymphocytaire CD19+ régulier ne doit pas être systématique (en dehors d'essais thérapeutiques). En cas de rechute survenant chez un patient insuffisamment déplété en lymphocytes B, une modification ou une intensification du traitement par antiCD20 peut être discutée.

La surveillance de la déplétion lymphocytaire B périphérique (quantification des lymphocytes CD19+ circulants) est parfois utilisée pour vérifier l'efficacité du rituximab dans la phase d'induction ou d'entretien de la rémission, dans la vascularite à ANCA. Même si la majorité des rechutes de la vascularite surviennent après réapparition des lymphocytes B en périphérie, un certain nombre de rechutes peuvent survenir chez des patients qui n'ont pas de lymphocytes CD19+ circulants (10,12,13) car les CD19 circulants ne sont pas un reflet exact de la population B tissulaire. En cas de maladie mal contrôlée sous traitement immunosuppresseur par rituximab, la constatation d'une déplétion lymphocytaire B incomplète (CD19+ > 0/mm³) à moins de 6 mois de la dernière perfusion, peut inciter à rechercher des anticorps anti-rituximab(14). Si ceux-ci sont positifs, il faudra discuter la modification du traitement vers un autre antiCD20 humanisé comme l'obinutuzumab. Si la déplétion lymphocytaire B est obtenue au décours de la perfusion de rituximab mais sa durée est trop courte (< 6 mois) , le rapprochement des injections ou la majoration de la dose de rituximab peuvent être proposés.

5) Les autres biomarqueurs (sCD163, MCP-1, KIM-1, sous populations lymphocytaires, chimiokines/cytokines...) n'ont pas encore fait la preuve de leur utilité en pratique clinique

De très nombreux biomarqueurs sanguins et urinaires ont été étudiés, notamment dans les atteintes rénales des vascularites à ANCA (ADN mitochondrial, Pentraxin 3, CXCL13, IL6, IL8, IL15, IL18b, MMP3, lymphocytes T urinaires, MCP-1, KIM-1...).(15–17) Certains d'entre eux, notamment le CD163 urinaire semblent corrélés à l'activité rénale de la vascularite sur des séries rétrospectives(18). Néanmoins aucun n'a pu démontrer à ce jour son utilité en pratique clinique courante et ne possède une spécificité/sensibilité suffisantes pour remplacer la biopsie rénale dans le diagnostic de la poussée initiale ou de la rechute de la vascularite.

► Références

1. Benichou N, Charles P, Terrier B, Jones RB, Hiemstra T, Mouthon L, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int.* juin 2023;103(6):1144-55.
2. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1150-6.
3. McDermott G, Fu X, Cook C, Ahola C, Doliner B, Hanberg J, et al. The effect of achieving serological remission on subsequent risk of relapse, end-stage renal disease and mortality in ANCA-associated vasculitis: a target trial emulation study. *Ann Rheum Dis.* oct 2022;81(10):1438-44.
4. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Ghillani P, Amoura Z, Deray G, et al. Antimyeloperoxidase

antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* oct 2009;68(10):1564-71.

5. Casal Moura M, Specks U, Tehranian S, Sethi S, Zubidat D, Nardelli L, et al. Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 1 janv 2023;18(1):47-59.
6. Delestre F, Charles P, Karras A, Pagnoux C, Néel A, Cohen P, et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis.* 11 janv 2024;83(2):233-41.
7. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* juill 2016;68(7):1700-10.
8. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev.* mars 2014;13(3):313-8.
9. McClure ME, Wason J, Gopaluni S, Tieu J, Smith RM, Jayne DR, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* août 2019;25(5):217-23.
10. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1143-9.
11. Zonozi R, Cortazar FB, Jeyabalan A, Sauvage G, Nithagon P, Huizenga NR, et al. Maintenance of remission of ANCA vasculitis by rituximab based on B cell repopulation versus serological flare: a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 15 févr 2024;83(3):351-9.
12. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 1 août 2013;369(5):417-27.
13. Alberici F, Smith RM, Jones RB, Roberts DM, Willcocks LC, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2015;54(7):1153-60.
14. Combier A, Nocturne G, Henry J, Belkhir R, Pavy S, Le Tiec C, et al. Immunization to rituximab is more frequent in systemic autoimmune diseases than in rheumatoid arthritis: ofatumumab as alternative therapy. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 juin 2020;59(6):1347-54.
15. Giaglis S, Daoudlarian D, Thiel J, Rizzi M, Kyburz D, Venhoff N, et al. Mitochondrial DNA: a novel indicator of active inflammation in ANCA-associated vasculitides. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 août 2023;62(8):2930-7.
16. Jonasdottir AD, Antovic A, Qureshi AR, Nordin A, Malmström V, Gunnarsson I, et al. Pentraxin-3 - a potential biomarker in ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol.* mai 2023;52(3):293-301.
17. Monach PA, Warner RL, Lew R, Tómasson G, Specks U, Stone JH, et al. Serum Biomarkers of Disease Activity in Longitudinal Assessment of Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* févr 2022;4(2):168-76.
18. Moran SM, Scott J, Clarkson MR, Conlon N, Dunne J, Griffin MD, et al. The Clinical Application of Urine Soluble CD163 in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN.* nov 2021;32(11):2920-32.

Tableaux de synthèse des références

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui / Non ; Lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui / Non)	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Floege et al., 2024, Réf. 6 48, International (KDIGO)	Mise à jour guideline KDIGO 2024 pour prise en charge VAA	Oui (revues systématiques pour chaque question PICO)	Oui (Work Group multidisciplinaire, revue publique en mai 2023)	Non mentionné explicitement	Patients avec VAA (GPA, PAM, GEPA), focus sur atteinte rénale	Induction: RTX ou CYC + GC (1B). Réduction rapide GC recommandée. Avacopan en add-on approuvé. Échanges plasmatiques: à considérer si créat >3.4 mg/dl ou hémorragie alvéolaire avec hypoxémie (Practice Point). Maintenance: RTX ou AZA + GC faible dose (1C), durée 18 mois-4 ans. Méthodologie GRADE utilisée
Hellmich et al., 2024, Réf. 7 44, Europe (EULAR)	Mise à jour reco EULAR 2022 pour prise en charge VAA	Oui (revues systématiques)	Oui (Task force internationale EULAR/ERA-EDTA/EUVAS, vote en ligne membres EUVAS)	Oui (prise de décision partagée mentionnée)	Patients avec VAA (GPA, PAM, GEPA), toutes manifestations	15 recommandations développées. Induction sévère: RTX ou CYC + GC. Réduction GC: priorité majeure. Avacopan: option pour épargne GC. Maintenance: RTX ou AZA. Niveaux d'évidence et grades de reco dérivés, force d'accord déterminée
Chung et al., 2021, Réf. 8, USA (ACR/Vasculitis Foundation)	Première guideline ACR/VF pour prise en charge VAA	Oui (revues systématiques pour 47 questions PICO)	Oui (Voting Panel: 9 rhumatologues adultes, 5 pé-	Oui (Patient Panel de 11 patients)	Patients avec GPA, PAM, GEPA (adultes et pédiatriques)	26 reco + 5 position statements (GPA/PAM); 15 reco + 5 position statements (GEPA). Toutes reco conditionnelles (manque d'ECR multiples/faible qualité preuves). Induction/maintenance

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

		GPA/PAM, 34 pour GEPA)	diatres, 2 patients; consensus $\geq 70\%$)	avec différents types de vascularites)		sévère: RTX recommandé. GEPA non-sévère: mepolizumab. Méthodologie GRADE
Puéchal et al., 2022, Réf. 49, France (FVSG)	Reco pour gestion vaccination et prophylaxie COVID-19 chez patients avec vascularites systémiques	Non précisé	Oui (French Vasculitis Study Group)	Non mentionné	Patients avec vascularites systémiques dans contexte COVID-19	Reco sur vaccination COVID-19 et prophylaxie. RTX associé à réponse vaccinale diminuée (20% séropositivité si RTX 6 mois). Stratégie guidée par B CD19 suggérée pour délai doses maintenance
Rovin et al., 2021, Réf. 71, International (KDIGO)	Executive summary guideline KDIGO 2021 pour maladies glomérulaires (incluant VAA)	Oui (revues systématiques)	Oui (Work Group multidisciplinaire)	Non mentionné	Patients avec maladies glomérulaires incluant GN-ANCA	VAA sévère: RTX ou CYC + GC (1B). Maintenance: RTX ou AZA (1B). EP: recommandé si créat >5.7 mg/dl ou hémorragie alvéolaire menaçante (2C). Méthodologie GRADE
Yates et al., 2016, Réf. 72, Europe (EULAR/ERA-EDTA)	Reco EULAR/ERA-EDTA 2016 pour prise en charge VAA	Oui (revues systématiques)	Oui (Task force EULAR/ERA-EDTA)	Non mentionné	Patients avec VAA (GPA, PAM, GEPA)	Induction sévère: CYC ou RTX + GC. Maintenance: AZA, MTX ou RTX. EP: à considérer si atteinte rénale sévère ou hémorragie alvéolaire. Réduction GC: recommandée. Niveaux d'évidence et grades fournis
Walsh et al., 2022, Réf. 75, International (BMJ Rapid Recommendations)	Guideline pratique clinique sur EP et doses GC pour VAA	Oui (revue systématique et méta-analyse dédiée)	Oui (panel multidisciplinaire incluant patients)	Oui (3 patients dans panel)	Patients avec VAA sévère	Reco forte: réduction dose GC (schéma PEXIVAS). Reco conditionnelle contre EP pour la plupart des patients. EP à considérer: si hémorragie alvéolaire avec hypoxémie ou atteinte rénale très sévère (décision partagée). Méthodologie GRADE, MAGICapp interactive

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Terrier et al., 2020, Réf. 107, France (GFEV)	Reco GFEV sur utilisation IS et biothérapies pour induction et maintenance VAA	Oui (revue littérature)	Oui (French Vasculitis Study Group, experts multidisciplinaires)	Non mentionné	Patients avec VAA (GPA, PAM, GEPA)	Induction GPA/PAM sévère: RTX ou CYC + GC. Maintenance: RTX préféré à AZA. GEPA: GC ± IS selon sévérité, mepolizumab si réfractaire. Durée maintenance: 18-24 mois minimum. Grades de recommandation fournis
Groh et al., 2015, Réf. 113, International (EGPA Consensus Task Force)	Reco consensus pour évaluation et prise en charge GEPA	Oui (revue littérature)	Oui (Task force internationale multidisciplinaire: rhumatologues, pneumologues, internistes, ORL)	Non mentionné	Patients avec GEPA	Évaluation: bilan systématique cardiaque, pulmonaire, neurologique, ORL. Traitement non-sévère (FFS=0): GC seuls. Traitement sévère (FFS≥1): GC + CYC ou RTX. Maintenance: AZA, MTX ou RTX. Asthme/rhinosinusite: traitement spécifique associé. Consensus d'experts
Mukhtyar et al., 2009, Réf. 114, Europe (EULAR)	Reco EULAR pour prise en charge vascularites petits et moyens vaisseaux	Oui (revue systématique)	Oui (Task force EULAR)	Non mentionné	Patients avec vascularites petits/moyens vaisseaux (VAA, PAN)	Induction: CYC + GC pour formes sévères. Maintenance: AZA ou MTX. EP: si atteinte rénale sévère ou hémorragie alvéolaire. Durée: minimum 18-24 mois. Niveaux d'évidence et grades fournis
Emmi et al., 2023, Réf. 116, International	Guideline evidence-based pour diagnostic et prise en charge GEPA	Oui (revues systématiques, méthodologie GRADE)	Oui (panel international multidisciplinaire)	Oui (représentants patients inclus)	Patients avec GEPA	Diagnostic: critères ACR/EULAR 2022. Non-sévère: GC seuls initialement. Sévère: GC + CYC ou RTX. Réfractaire/rechute: mepolizumab (1B). Maintenance: durée selon risque rechute. Asthme: anti-IL5 si non contrôlé. Méthodologie GRADE, niveaux d'évidence fournis
Raherison-Semjen et al., 2021, Réf. 123, France (SPLF/SP2A)	Mise à jour reco françaises pour prise en charge asthme adulte	Oui (revue littérature)	Oui (SPLF, SP2A, experts pneumologues/allergologues)	Non mentionné	Patients asthmatiques adultes	Paliers thérapeutiques: CSI ± LABA selon sévérité. Asthme sévère: biothérapies (anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4/13). Phénotype: éosinophiles, FeNO, IgE. GEPA: re-

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

						chercher si asthme + éosinophilie + manifestations systémiques. Grades de recommandation
Hellings et al., 2024, Réf. 137, Europe (EUFOREA/EPOS2020)	Statement sur considérations cliniques pour rhinosinusite chronique avec polypose nasale	Oui (basé sur EPOS2020)	Oui (panel EUFOREA international)	Non mentionné	Patients avec RSC avec polypose nasale	Traitement médical: corticoïdes topiques nasaux (1A). Chirurgie: si échec traitement médical. Biothérapies: dupilumab, mepolizumab, omalizumab si sévère/réfractaire (1A). Suivi: score SNOT-22, endoscopie. Niveaux d'évidence EPOS2020
HAS, 2021, Réf. 146, France	Guide parcours de soins MRC adulte	Oui (revue littérature HAS)	Oui (groupe de travail multidisciplinaire HAS)	Oui (représentants patients)	Patients adultes avec MRC	Dépistage: DFGe + albuminurie. Classification: stades G1-G5, A1-A3. Néphroprotection: IEC/ARA2, contrôle PA, restriction sodée. Orientation néphrologue: DFGe 45 ou albuminurie >300 mg/g. Préparation suppléance: dès stade G4. Recommandations HAS
Levin et al., 2024, Réf. 147, International (KDIGO)	Executive summary guideline KDIGO 2024 pour évaluation et prise en charge MRC	Oui (revues systématiques)	Oui (Work Group international)	Non mentionné	Patients avec MRC	Évaluation: DFGe (CKD-EPI 2021) + ACR. Néphroprotection: IEC/ARA2 (1B), iSGLT2 (1A si DFGe ≥20). PA cible: 120 mmHg systolique (2B). Restriction sodée: 2g/j (2C). Protéines: 0.8 g/kg/j si DFGe 30 (2C). Méthodologie GRADE
Unger et al., 2020, Réf. 149, International (ISH)	Recommandations pratiques globales ISH 2020 pour HTA	Oui (revue littérature)	Oui (panel ISH international)	Non mentionné	Patients hypertendus	Diagnostic: PA ≥140/90 mmHg. Cible: 130/80 mmHg si toléré, 140/90 sinon. MRC: IEC ou ARA2 première ligne si albuminurie. Traitement: combinaison préférée. Sel: 5g/j. Recommandations essentielles et optimales selon ressources
OMS, 2020, Réf. 152, International	Recommandations OMS sur réduction apport sodé	Oui (revues systématiques Cochrane)	Oui (panel OMS)	Non mentionné	Population générale et groupes à risque	Adultes: 2g sodium/j (5g sel/j) - recommandation forte. Enfants: ajustement selon besoins énergétiques. MRC/HTA: même cible, bénéfice

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

						cardiovasculaire et rénal. Méthodologie GRADE
Chung et al., 2021, Réf. 173, USA (ACR/VF)	Guideline ACR/Vasculitis Foundation pour prise en charge VAA	Oui (revues systématiques PICO)	Oui (panel multidisciplinaire ACR/VF)	Oui (représentants patients dans panel)	Patients avec VAA (GPA, PAM, GEPA)	Induction active sévère: RTX ou CYC + GC (forte). Maintenance: RTX préféré à AZA/MTX (conditionnelle). Durée maintenance: ≥2 ans après rémission (conditionnelle). Transplantation: après rémission stable. Méthodologie GRADE
Mendel et al., 2021, Réf. 174, Canada (CanVasc)	Mise à jour reco canadiennes CanVasc 2020 pour VAA	Oui (revue littérature systématique)	Oui (groupe CanVasc multidisciplinaire: rhumatologues, néphrologues, pneumologues)	Non mentionné	Patients avec VAA (GPA, PAM, GEPA)	28 recommandations. Induction: RTX ou CYC + GC selon sévérité. Maintenance: RTX préféré. Durée: minimum 2 ans. Transplantation: après ≥12 mois rémission, ANCA négatifs préférables. Dialyse: maintenir IS si rechutes fréquentes. Niveaux d'évidence fournis
Terrier et al., 2020, Réf. 175, France (GFEV)	Reco GFEV sur utilisation IS et biothérapies pour induction et maintenance VAA	Oui (revue littérature)	Oui (French Vasculitis Study Group, experts multidisciplinaires)	Non mentionné	Patients avec VAA (GPA, PAM, GEPA)	Induction GPA/PAM sévère: RTX ou CYC + GC. Maintenance: RTX préféré à AZA. GEPA: GC ± IS selon sévérité, mepolizumab si réfractaire. Durée maintenance: 18-24 mois minimum. IRCT: transplantation après rémission stable. Grades de recommandation fournis
HAS, 2017, Réf. 192, France	Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées	Oui (revue littérature HAS)	Oui (groupe de travail multidisciplinaire HAS: gériatres, internistes, infirmiers)	Non mentionné	Personnes âgées hospitalisées	Mobilisation précoce: dès J1 si possible (recommandé). Prévention dénutrition: évaluation nutritionnelle systématique. Prévention confusion: orientation, limitation contentions. Révision médicamenteuse: limiter polymédication. Sortie préparée: anticipation dès admission. Fiche points clés HAS

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Georgin-Lavialle et al., 2021, Réf. 224, France (FAI2R)	Recommandations pour la transition pédiatrie-adulte dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares	Oui (revue littérature, consensus d'experts)	Oui (filière FAI2R: internistes, pédiatres, rhumatologues, néphrologues, spécialistes maladies rares)	Oui (associations de patients consultées)	Adolescents et jeunes adultes avec maladies auto-immunes/auto-inflammatoires rares (incluant VAA)	Préparation transition: débiter dès 12-14 ans. Éducation thérapeutique: autonomisation progressive du patient. Coordination: consultation conjointe pédiatre-médecin adulte recommandée. Dossier médical: transfert complet et structuré. Suivi post-transition: vigilance accrue première année. Spécificités VAA: continuité traitement IS, surveillance rechutes, fertilité. Recommandations consensuelles FAI2R
---	---	--	---	---	---	---

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Monti et al., 2020, Réf. 2, International	Revue systématique des mesures de résultats utilisées dans les ECR pour VAA	Oui (Medline, Cochrane CENTRAL, Clinical-Trials.gov jusqu'au 30 avril 2019)	ECR incluant patients avec GPA et/ou PAM. Mesures de résultats spécifiées comme primaires et/ou secondaires dans section méthodes	68 ECR sur 1101 références identifiées. Patients avec GPA et/ou PAM	Domaines: activité maladie, dommages, mortalité, PROs, exposition médicamenteuse/sécurité, biomarqueurs. Instruments utilisés et timing d'évaluation	Activité maladie: évaluée dans 67/68 ECR (98%). BVAS le plus utilisé mais définitions rémission/rechute hétérogènes. Dommages: VDI dans 30 ECR (44%). Mortalité: 26 ECR (38%). PROs: 28 ECR (41%). Sécurité: 58 ECR (85%). Biomarqueurs: 24 ECR (35%). Timing variable (3, 6, 12 mois). Conclusion: Hétérogénéité importante dans définitions endpoints et timing. PROs et dommages souvent omis
Birck et al., 2006, Réf. 13, Allemagne	Revue systématique sur valeur des dosages sériés ANCA pour monitoring activité maladie chez patients VAA	Oui (recherche systématique, détails non précisés dans abstract)	Études mesurant ANCA sériés chez patients VAA avec données	Patients avec VAA (Wegener, PAM, vascularite limitée au rein)	Association entre variations ANCA et activité maladie/rechutes	Conclusion: Valeur prédictive modeste des dosages sériés ANCA. Augmentation ANCA associée à risque rechute mais VPP faible. Persistance positivité ANCA associée à plus de rechutes. Ne doit pas être utilisé seul pour décisions thérapeutiques

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

			sur activité maladie			
Tomasson et al., 2012, Réf. 14, International	Méta-analyse sur valeur dosages ANCA pendant rémission pour prédire rechute VAA	Oui (recherche systématique, détails non précisés dans abstract)	Études mesurant ANCA pendant rémission avec données sur rechutes ultérieures	Patients avec VAA en rémission	Valeur prédictive ANCA pour rechute (sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance)	Sensibilité globale: 0.70 (IC95% 0.58-0.81). Spécificité: 0.66 (0.55-0.76). LR+: 2.1 (1.6-42.7). LR-: 0.44 (0.30-0.60). HR rechute: 3.11 (1.7-5.65). Conclusion: Précision modeste des ANCA pour prédire rechutes. Supporte utilisation monitoring sérié comme biomarqueur mais limitations importantes
Bénard et al., 2021, Réf. 50, France	Revue systématique et méta-analyse comparant 2 schémas d'induction RTX pour VAA	Oui (recherche systématique, détails non précisés dans abstract)	Études comparant différents schémas d'induction RTX chez patients VAA	Patients avec VAA recevant RTX en induction. Comparaison schémas posologiques différents	Taux rémission, rechutes, événements indésirables selon schéma RTX	Comparaison schémas RTX (détails spécifiques non disponibles dans abstract). Pas de différence significative efficacité/sécurité entre schémas dans la plupart des analyses. Conclusion: Données supportent flexibilité dans choix schéma RTX pour induction
Walsh et al., 2010, Réf. 63, International	Méta-analyse sur effets durée GC sur taux rechute VAA	Oui (recherche systématique, détails non précisés dans abstract)	Études évaluant durée traitement GC chez patients VAA avec données sur rechutes	Patients avec VAA recevant GC de durées variables	Taux rechutes selon durée traitement GC	Durée GC prolongée: associée à ↓ taux rechutes. Trade-off: toxicité GC vs prévention rechutes. Conclusion: Balance bénéfice-risque complexe, nécessite individualisation durée GC

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Walsh et al., 2022, Réf. 70, International	Revue systématique et méta-analyse mise à jour sur effets EP dans VAA	Oui (Medline, Embase, CENTRAL jusqu'à sept 2021)	ECR et études observationnelles comparant EP vs contrôle chez patients VAA	Patients avec VAA recevant ou non EP en plus traitement standard	Mortalité, IRCT, rechutes, EI	Mortalité: pas de bénéfice EP (RR 0.86, IC95% 0.61-1.20). IRCT: pas de bénéfice (RR 0.95, 0.80-1.14). Composite mortalité/IRCT: pas de bénéfice (RR 0.95, 0.83-1.09). Infections sévères: ↑ avec EP (RR 1.28, 1.00-1.65). Conclusion: EP n'améliore pas survie ou fonction rénale, ↑ infections. Remet en question utilisation systématique
Bhat et al., 2024, Réf. 134 139, USA	Revue systématique et méta-analyse sur corticoïdes topiques pour RSC sans polypose nasale	Oui (bases de données multiples)	ECR comparant corticoïdes topiques nasaux vs placebo/contrôle pour RSC sans polypose	Patients avec RSC sans polypose nasale	Scores symptômes (SNOT-22), endoscopie, qualité de vie	Corticoïdes topiques: amélioration significative scores symptômes vs placebo. Effet modeste: taille d'effet faible à modérée. Sécurité: bonne tolérance locale. Conclusion: Corticoïdes topiques = traitement de première ligne RSC sans polypose, efficacité modeste mais significative
McMahon et al., 2021, Réf. 151, International (Cochrane)	Revue systématique Cochrane sur restriction sodée pour MRC	Oui (Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE jusqu'à 2020)	ECR comparant apport sodé réduit vs habituel chez patients MRC	Patients adultes avec MRC (tous stades)	PA, protéinurie, DFGe, événements cardiovasculaires, qualité de vie	Restriction sodée: ↓ PA systolique -6.9 mmHg (IC95% -8.5 à -5.2). ↓ PA diastolique -3.9 mmHg (-5.0 à -2.7). ↓ Protéinurie -0.4 g/j (-0.6 à -0.2). DFGe: pas de différence significative court terme. Conclusion: Restriction sodée ↓ PA et protéinurie chez MRC, bénéfice cardiovasculaire probable
Hahn et al., 2020, Réf. 154, International (Cochrane)	Revue systématique Cochrane sur régimes hypoprotidiques	Oui (Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE)	ECR comparant régime hypoprotidique vs	Patients adultes MRC non-diabétique	Progression vers IRCT, mortalité, DFGe, qualité de vie	Régime hypoprotidique (0.5-0.6 g/kg/j): ↓ risque IRCT (RR 0.64, IC95% 0.49-0.85). Mortalité: pas de différence. Qualité preuves: modérée. Adhérence: difficile à

	pour MRC non-diabétique		normal chez MRC non-diabétique			maintenir. Conclusion: Régime hypoprotidique ralentit progression MRC mais adhérence problématique
Zelniker et al., 2019, Réf. 159, International	Revue systématique et méta-analyse sur iSGLT2 pour prévention cardiovasculaire et rénale (diabète type 2)	Oui (PubMed, EM-BASE, Cochrane jusqu'à sept 2018)	ECR d'outcomes cardiovasculaires avec iSGLT2 chez diabète type 2	Patients diabète type 2 dans essais EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58	MACE, hospitalisation IC, progression MRC, mortalité	MACE: ↓ 11% (HR 0.89, IC95% 0.83-0.96). Hospitalisation IC: ↓ 31% (HR 0.69, 0.61-0.79). Progression MRC: ↓ 45% (HR 0.55, 0.48-0.64). Bénéfice rénal: indépendant de présence MCAS. Conclusion: iSGLT2 = bénéfice cardiovasculaire et rénal majeur chez diabète type 2

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mukhtyar et al., 2009, Réf. 1, UK	Modifier et valider BVAS version 3	Étude de validation prospective. Niveau 2b	Patients avec vascularites systémiques	Validation BVAS v3	Validité, fiabilité, sensibilité au changement BVAS v3	BVAS v3: validé pour évaluation activité VAA. Amélioration: meilleure définition items, scoring simplifié. Utilisation: devenu standard pour essais cliniques VAA. Conclusion: BVAS v3 = outil validé et fiable pour mesurer activité maladie dans VAA
Delvino et al., 2023, Réf. 4, Italie/International	Évaluer prévalence rémission/faible activité et impact sur dommages GPA/PAM	Étude de cohorte prospective multicentrique. Niveau 2b	456 patients GPA ou PAM	Suivi longitudinal, évaluation rémission/LDA et dommages (VDI)	Prévalence rémission/LDA, accrual dommages selon statut maladie	Rémission complète: atteinte chez minorité patients. LDA: plus fréquent que rémission complète. Dommages (VDI): accumulation moindre si rémission/LDA maintenue. Conclusion: Maintien rémission/LDA associé à moins de dommages à long terme
Miloslavsky et al., 2015, Réf. 5, USA	Évaluer devenir rechutes non-sévères VAA traitées par GC	Analyse post-hoc essai RAVE. Niveau 2b	Patients VAA avec rechutes non-sévères	GC seuls pour rechutes non-sévères	Contrôle rechute, nécessité escalade thérapeutique	Contrôle rechutes non-sévères: GC seuls souvent suffisants initialement. Escalade: fréquemment nécessaire à moyen terme. Conclusion: Rechutes non-sévères peuvent être traitées initialement par GC mais surveillance étroite nécessaire
Gopaluni et al., 2019, Réf. 9, UK	Évaluer effet activité maladie à M3 et M6 sur devenir long terme VAA	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	341 patients VAA (EUVAS trials)	Analyse activité maladie à M3 et M6 post-diagnostic	Survie, IRCT, rechutes selon activité résiduelle	Activité persistante M6: associée à ↑ mortalité (HR 2.0), ↑ IRCT (HR 2.5), ↑ rechutes. Rémission M6: meilleur pronostic long terme. Conclusion: Activité maladie à M6 = prédicteur majeur devenir long terme, cible thérapeutique importante

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Kemna et al., 2015, Réf. 10, Pays-Bas	Évaluer ANCA comme prédicteur rechute selon atteinte rénale	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	156 patients VAA en rémission	Dosages ANCA sériés	Valeur prédictive ANCA pour rechutes selon atteinte rénale	Atteinte rénale: ANCA prédictif rechutes (HR 4.5, p0.001). Sans atteinte rénale: ANCA non prédictif (p=0.45). Conclusion: Utilité ANCA pour prédire rechutes limitée aux patients avec atteinte rénale
Casal Moura et al., 2023, Réf. 11, USA	Évaluer maintien rémission et risque rechute MPO-VAA avec atteinte rénale	Étude de cohorte rétrospective monocentrique. Niveau 3b	203 patients MPO+ VAA avec atteinte rénale	Analyse facteurs associés rémission et rechutes	Rémission soutenue, rechutes, facteurs prédictifs	Rechutes MPO+: moins fréquentes que PR3+ mais significatives. Facteurs risque rechute: persistance ANCA, activité résiduelle. Conclusion: MPO+ VAA nécessite aussi maintenance prolongée malgré risque rechute moindre que PR3+
McClure et al., 2019, Réf. 12, UK	Évaluer statut PR3-ANCA après RTX	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	Patients VAA PR3+ traités par RTX	Dosages PR3-ANCA sériés post-RTX	Cinétique PR3-ANCA, association avec rechutes	Négativisation PR3-ANCA: fréquente après RTX. Reconstitution: associée à ↑ risque rechute. Persistance négativité: meilleur pronostic. Conclusion: Monitoring PR3-ANCA utile après RTX pour identifier patients à risque rechute
Fussner et al., 2016, Réf. 15, USA	Déterminer facteurs influençant utilité clinique dosages sériés PR3-ANCA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	215 patients GPA PR3+	Dosages PR3-ANCA sériés	Facteurs associés à utilité prédictive PR3-ANCA	Utilité variable: selon méthode dosage, seuils, timing. Augmentation titre: VPP modeste pour rechute. Conclusion: Utilité PR3-ANCA sérié limitée, ne doit pas guider seul décisions thérapeutiques
van Dam et al., 2021, Réf. 16, Pays-Bas	Évaluer PR3-ANCA pour prédire rechutes après RTX	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	97 patients VAA traités par RTX	Dosages PR3-ANCA sériés post-RTX	Rechutes selon évolution PR3-ANCA	Reconstitution/↑ PR3-ANCA: HR 3.9 (IC95% 1.7-8.9) pour rechute. Timing: reconstitution précède souvent rechute de plusieurs mois. Conclusion: PR3-ANCA utile pour prédire rechutes après RTX, peut guider timing retraitement
Thompson et al., 2020, Réf. 17, USA	Évaluer utilité clinique dosages sériés PR3-ANCA dans VAA	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	Patients GPA PR3+	Dosages PR3-ANCA sériés	Association PR3-ANCA avec activité maladie et rechutes	Sensibilité: 70% pour rechutes. Spécificité: 66%. VPP: modeste. Conclusion: PR3-ANCA = biomarqueur imparfait, doit être intégré dans évaluation clinique globale

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Wester Trejo et al., 2019, Réf. 3, Suède/International	Évaluer rechutes rénales VAA: prédictibilité et impact pronostic	Étude de cohorte prospective (EU-VAS trials). Niveau 2b	535 patients VAA avec atteinte rénale	Analyse rechutes rénales	Facteurs prédictifs rechutes rénales, impact sur fonction rénale	Rechutes rénales: imprévisibles par paramètres cliniques/biologiques usuels. Impact: associées à ↓ fonction rénale long terme. Conclusion: Rechutes rénales = événement grave, difficile à prédire, nécessite prévention optimale
Franssen et al., 1998, Réf. 18, Pays-Bas	Identifier déterminants devenir rénal GN nécrosante MPO+	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	38 patients GN nécrosante MPO+	Analyse facteurs pronostiques rénaux	Survie rénale, facteurs prédictifs IRCT	Créatinine initiale: prédicteur majeur devenir rénal. Histologie: % croissants, sclérose glomérulaire associés à pronostic. Conclusion: Sévérité initiale atteinte rénale détermine largement pronostic
Oristrell et al., 2021, Réf. 19, Espagne	Évaluer taux rechute et pronostic rénal selon patterns ANCA long terme	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	110 patients VAA	Analyse selon patterns ANCA long terme	Rechutes, survie rénale selon évolution ANCA	Persistance ANCA+: associée à ↑ rechutes et ↓ survie rénale. Négativité ANCA: meilleur pronostic rénal. Conclusion: Évolution ANCA long terme corrélée au pronostic rénal
Aljuhani et al., 2021, Réf. 20, USA	Évaluer sous-types et titres anticorps pour prédire devenir VAA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	142 patients VAA	Analyse sous-types ANCA et titres	Devenir clinique selon caractéristiques ANCA	Titres élevés: associés à ↑ activité maladie et rechutes. Sous-types: PR3 vs MPO influencent présentation et évolution. Conclusion: Caractéristiques ANCA (type, titre) prédisent partiellement devenir clinique
Samoreau et al., 2023, Réf. 21, France	Évaluer association cinétique ANCA avec survie rénale et rechutes GN-ANCA	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	326 patients GN-ANCA	Analyse cinétique ANCA	Survie rénale, rechutes selon évolution ANCA	Négativité ANCA: associée à meilleure survie rénale (HR 0.4). Persistance/repositivité: ↑ risque rechute et IRCT. Conclusion: Cinétique ANCA = marqueur pronostique rénal et prédicteur rechutes
McDermott et al., 2022, Réf. 22, Irlande	Évaluer effet rémission sérologique sur rechutes, IRCT, mortalité VAA	Étude émulation essai cible. Niveau 2b	233 patients VAA	Analyse rémission sérologique (ANCA-) vs persistance ANCA+	Rechutes, IRCT, mortalité selon statut ANCA	Rémission sérologique: ↓ rechutes (HR 0.3), ↓ IRCT (HR 0.4), ↓ mortalité (HR 0.5). Conclusion: Négativité ANCA = cible thérapeutique importante, associée à meilleurs résultats

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Boud'hors et al., 2023, Réf. 23, France	Évaluer ajout paramètres M6 pour prédiction pronostic rénal GN-ANCA	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	326 patients GN-ANCA	Analyse paramètres M6 (créat, protéinurie, hématurie, ANCA)	Valeur prédictive paramètres M6 pour IRCT	Créatinine M6: prédicteur majeur IRCT. Protéinurie M6: associée à ↓ survie rénale. ANCA M6: valeur prédictive additionnelle. Conclusion: Évaluation M6 améliore prédiction pronostic rénal long terme
Chen et al., 2014, Réf. 24, USA	Évaluer si durée hématurie prédit fonction rénale à 1 an GN-ANCA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	67 patients GN-ANCA	Analyse durée hématurie	Fonction rénale à 1 an selon durée hématurie	Durée hématurie: non prédictive fonction rénale à 1 an. Conclusion: Hématurie persistante ne prédit pas nécessairement mauvais pronostic rénal à court terme
Oomatia et al., 2016, Réf. 25, UK	Évaluer durée récupération rénale après GN-ANCA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	78 patients GN-ANCA	Analyse cinétique récupération rénale	Timing récup	Nadir créatinine et protéinurie: surviennent plus tardivement que autres signes rémission clinique. Récupération rénale: se poursuit longtemps après diagnostic. Implication: scores d'activité devraient intégrer créatinine au-delà évaluation initiale.
Stone et al., 2010, Réf. 38, USA/International (RAVE)	Comparer RTX vs CYC pour induction rémission VAA	ECR multicentrique, non-infériorité. Niveau 1b	197 patients GPA ou PAM sévère (nouveau diagnostic ou rechute). Exclusion: créat >4 mg/dl	RTX 375 mg/m ² × 4 sem + GC vs CYC oral 2 mg/kg/j (3-6 mois) puis AZA + GC	Primaire: rémission complète à 6 mois (BVAS=0, sans GC). Secondaires: rechutes, EI	Rémission 6 mois: RTX 64% vs CYC/AZA 53% (non-infériorité démontrée, p0.001; supériorité p=0.09). Rechutes majeures: similaires. Sous-groupe PR3+: RTX supérieur (OR 2.11, IC95% 1.04-4.30). Rechutes: RTX meilleur pour maladie récidivante (OR 3.57 à 6 mois). EI: similaires entre groupes. Conclusion: RTX non-inférieur à CYC, possiblement supérieur pour PR3+ et rechutes
Ribi et al., 2010, Réf. 39, France	Évaluer traitement PAN et PAM sans FPP	ECR multicentrique prospectif. Niveau 1b	124 patients PAN ou PAM sans facteurs de mauvais pronostic (FFS=0)	GC seuls vs GC + immunosuppresseur (selon randomisation initiale)	Rémission, rechutes, survie, séquelles	Rémission initiale: 82% avec GC seuls. Nécessité IS: 18% ont requis ≥1 IS avant rémission. Rechutes: fréquentes malgré rémission initiale. Survie 5 ans: 93%. Conclusion: GC seuls efficaces initialement mais rechutes fréquentes, nécessitant IS chez ~50% à long terme

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Samson et al., 2014, Réf. 40, France	Suivi long terme essai Ribí 2010	Étude de cohorte prospective, suivi prolongé. Niveau 2b	118 patients PAN ou PAM sans FPP (FFS=0) de l'essai initial	Suivi après traitement initial par GC $\pm$ IS	Survie, survie sans maladie, rechutes, séquelles (VDI)	Suivi moyen: 98.2 $\pm$ 41.9 mois. Survie 8 ans: 86%. Rechutes: 53% à 25.6 $\pm$ 27.9 mois. Nécessité IS: 47% durant suivi. VDI moyen: 1.9 $\pm$ 1.9. Séquelles fréquentes: neuropathie périphérique, HTA, ostéoporose. Conclusion: Survie excellente mais rechutes fréquentes (53%), nécessitant IS chez près de la moitié
Samson et al., 2014, Réf. 41, France	Identifier prédicteurs nécessité IS pour GEPA, PAN, PAM sans FPP	Analyse post-hoc essai randomisé. Niveau 2b	Patients GEPA, PAN, PAM sans FPP	Analyse facteurs prédictifs nécessité IS/immunomodulateurs	Facteurs associés à nécessité IS	Multinévrite multiple: prédicteur indépendant nécessité IS (p0.05). Conclusion: Multinévrite multiple identifie sous-groupe nécessitant IS même sans FPP
Puéchal et al., 2017, Réf. 42, France	Évaluer ajout AZA aux GC pour GEPA, PAM, PAN non-sévères	ECR multicentrique, double-aveugle, contrôlé placebo. Niveau 1b	95 patients (51 GEPA, 25 PAM, 19 PAN) sans FPP, nouveau diagnostic	GC + AZA 2 mg/kg/j $\times$ 12 mois (n=46) vs GC + placebo $\times$ 12 mois (n=49)	Primaire: taux combiné échecs induction + rechutes à M24. Secondaires: rémission, rechutes, épargne GC, EI	Endpoint primaire M24: AZA 47.8% vs placebo 49% (p=0.86). Rémission initiale: AZA 95.7% vs placebo 87.8%. Rechutes totales: AZA 44.2% vs placebo 40.5%. Épargne GC: pas de différence. GEPA exacerbations asthme/rhinosinusite: AZA 24% vs placebo 19.2%. EI sévères: AZA 47.8% vs placebo 46.9%. Conclusion: AZA n'améliore pas rémission, rechutes ou épargne GC pour vascularites non-sévères
Smith et al., 2020, Réf. 43, International (RITAZAREM induction)	Évaluer RTX pour réinduction après rechute VAA	Cohorte prospective observationnelle (phase induction RITAZAREM). Niveau 2b	188 patients GPA ou PAM en rechute	RTX 375 mg/m ² $\times$ 4 + GC (dose haute 1 mg/kg/j ou basse 0.5 mg/kg/j selon choix médecin)	Rémission à 4 mois, EI, décès	Rémission 4 mois: 90% (171/188). Échec contrôle maladie: 3.2% (6/188). Décès: 4 (pneumonie $\times$ 2, AVC, vascularite active). EI sévères: 41 chez 27 patients (infections sévères: 13). Antécédents: 79% CYC, 36% RTX. Rechutes: 63% majeures. Conclusion: RTX très efficace pour réinduction après rechute (90% rémission), profil sécurité acceptable
Puéchal et al., 2022, Réf. 45, France (COMBI-VAS)	Comparer RTX vs CYC pour induction GPA en vraie vie	Étude observationnelle comparative,	372 patients GPA (nouveau diagnostic	RTX (n=186) vs CYC (n=186) + GC pour induction	Primaire: rémission à M6 (BVAS=0, prednisone	Rémission M6 après IPTW: RTX 74.2% vs CYC 65.8% (différence 8.4%, IC95% 0.3-16.5%, p=0.04). Nouveaux diagnostics: RTX

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

		émulation es- sai cible, IPTW. Niveau 2b	ou rechute) de 32 hôpi- taux fran- çais		≤10 mg/j). Se- condaires: sous-groupes nouveaux dia- gnostics, MPO+, traités récemment	76.9% vs CYC 67.3% (p=0.09). Patients ré- cents (2013-2018): RTX 77.8% vs CYC 68.4% (p=0.08). MPO+: pas de différence si- gnificative. Conclusion: RTX supérieur à CYC pour induction GPA en conditions réelles, surtout PR3+
Unizony et al., 2016, Réf. 46, USA	Évaluer résultats traitement VAA selon type ANCA	Analyse post- hoc essais RAVE et autres. Ni- veau 2b	Patients VAA traités par RTX ou CYC	Analyse selon PR3-ANCA vs MPO-ANCA	Rémission, re- chutes selon type ANCA	PR3-ANCA: meilleure réponse à RTX qu'à CYC. MPO-ANCA: réponses similaires RTX et CYC. Rechutes: plus fréquentes chez PR3+ que MPO+. Conclusion: Type ANCA influence réponse thérapeutique, PR3+ bé- néficie plus de RTX
Brogan et al., 2022, Réf. 47, In- ternational	Évaluer RTX chez enfants avec GPA/PAM	Essai de phase IIA, ou- vert, multi- centrique. Ni- veau 2b	25 patients pédia- triques GPA (n=18) ou PAM (n=7), âge médian 14 ans	RTX 375 mg/m ² × 4 sem + GC	Primaire: sécu- rité/tolérance. Secondaires: rémission, PVAS, fonction rénale	Rémission M6: 88% (22/25). PVAS: diminu- tion significative. Fonction rénale: améliora- tion. EI: infections fréquentes mais gé- rables. Conclusion: RTX efficace et relative- ment sûr chez enfants avec GPA/PAM
Holle et al., 2012, Réf. 51, Alle- magne	Comparer effica- cité RTX pour ma- nifestations gra- nulomateuses vs vasculitiques GPA réfractaire	Étude de co- horte rétros- pective. Ni- veau 3b	59 patients GPA ré- fractaire	RTX pour mani- festations gra- nulomateuses (n=30) vs vas- culitiques (n=29)	Réponse com- plète, réponse partielle selon type manifes- tation	Manifestations vasculitiques: réponse com- plète 79%. Manifestations granuloma- teuses: réponse complète 40% (p0.01). Masses orbitaires: réponse plus lente et moins complète. Conclusion: RTX plus efficace pour manifestations vasculi- tiques que granulomateuses. Manifestations ORL/orbitaires peuvent nécessiter traite- ments additionnels
Durel et al., 2019, Réf. 52, France	Décrire masses orbitaires dans VAA	Série de cas multicen-	59 patients VAA avec masse orbi- taire	Analyse pré- sentation cli- nique, radiolo- gique	Caractéris- tiques masses	Présentation: exophtalmie, diplopie, dou- leur. Histologie: inflammation granuloma- teuse fréquente. Traitement: RTX efficace

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

		trique rétrospective. Niveau 4		gique, histologique, traitement, évolution	orbitaires, réponse traitement	mais réponse parfois lente/incomplète. Rechutes: fréquentes au niveau orbitaire. Conclusion: Masses orbitaires = manifestation difficile à traiter, nécessitant suivi prolongé et parfois traitements combinés
Casal Moura et al., 2020, Réf. 53, USA	Évaluer efficacité RTX et EP pour VAA avec atteinte rénale sévère	Étude de cohorte rétrospective monocentrique. Niveau 3b	128 patients VAA avec atteinte rénale sévère (créat ≥ 4 mg/dl ou dialyse)	RTX $\pm$ EP vs CYC $\pm$ EP + GC	Rémission rénale, indépendance dialyse, survie rénale, survie patient	Indépendance dialyse: RTX comparable à CYC. Survie rénale: pas de différence RTX vs CYC. EP: bénéfique pour patients les plus sévères (créat >5.7 mg/dl ou dialyse). Conclusion: RTX efficace même pour atteinte rénale très sévère. EP bénéfique pour sous-groupe le plus sévère
Morel et al., 2022, Réf. 54, France	Évaluer place RTX et EP pour atteinte rénale sévère VAA	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	191 patients VAA avec atteinte rénale sévère	RTX vs CYC $\pm$ EP + GC	Survie rénale, rémission, rechutes	Survie rénale: RTX non-inférieur à CYC pour atteinte rénale sévère. EP: bénéfice incertain, à réserver aux cas les plus sévères. Rémission: taux similaires RTX vs CYC. Conclusion: RTX option valide même pour atteinte rénale sévère, EP à discuter au cas par cas
Jones et al., 2010, Réf. 55 56, Europe (RITUXVAS)	Comparer RTX+2 pulses CYC vs CYC pour VAA avec atteinte rénale	ECR multicentrique, randomisation 3:1. Niveau 1b	44 patients GPA ou PAM avec atteinte rénale sévère (nouveau diagnostic)	RTX $375 \text{ mg/m}^2 \times 4 + 2$ pulses CYC IV + GC (n=33) vs CYC IV 3-6 mois puis AZA + GC (n=11)	Primaire (24 mois): composite décès, IRCT, rechute. Secondaires: rémission, fonction rénale, EI	Endpoint primaire 24 mois: RTX 42% vs contrôle 36% (p=1.00). Rémission 12 mois: similaire entre groupes. Rechutes: RTX 21% vs contrôle 18% (p=1.00). Toutes rechutes RTX après retour lymphocytes B. Fonction rénale: amélioration similaire. EI: comparables. Conclusion: RTX+2CYC non-inférieur à CYC pour atteinte rénale sévère, y compris dialyse
Sorin et al., 2023, Réf. 57, France	Identifier facteurs risque et devenir échec induction GPA	Étude cas-témoins nationale rétrospective. Niveau 3b	1085 patients GPA (68 échecs induction, 1017 contrôles)	Analyse facteurs associés échec induction	Facteurs risque échec induction, mortalité, IRCT	Échec induction: 6.3% (68/1085). Facteurs risque: atteinte rénale sévère, manifestations ORL réfractaires, âge avancé. Mortalité: plus élevée chez échecs (HR 3.2). IRCT: plus fréquent chez échecs. Conclusion: Échec induction = pronostic sombre, nécessite stratégies thérapeutiques alternatives précoces

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Amudala et al., 2022, Réf. 58, USA	Évaluer obinutuzumab pour VAA	Série de cas rétrospective. Niveau 4	8 patients VAA réfractaires/intolérants RTX	Obinutuzumab (anti-CD20 glyco-engineered)	Réponse clinique, tolérance	Réponse: 7/8 patients réponse favorable. Tolérance: acceptable, EI gérables. Indication: alternative potentielle si échec/intolérance RTX. Conclusion: Obinutuzumab = option prometteuse pour VAA réfractaires à RTX, nécessite études plus larges
Walsh et al., 2020, Réf. 59 67, International (PEXIVAS)	Évaluer EP et doses réduites GC pour VAA sévère	ECR multicentrique 2x2 factoriel, ouvert. Niveau 1b	704 patients VAA sévère (créat ≥ 150 $\mu\text{mol/L}$ ou hémorragie alvéolaire) de 16 pays	EP vs pas d'EP; GC dose réduite vs standard. Tous: RTX ou CYC	Primaire: composite mortalité ou IRCT. Secondaires: mortalité, IRCT, rechutes, infections sévères, qualité de vie	EP vs pas d'EP - endpoint primaire: HR 0.86 (IC95% 0.65-1.13, p=0.27). Mortalité: HR 0.82 (0.54-1.27). IRCT: HR 0.95 (0.67-1.35). Infections sévères: $\uparrow$ avec EP (42% vs 36%). GC réduits vs standard - endpoint primaire: HR 0.87 (0.65-1.16, p=0.34). Mortalité: HR 0.59 (0.37-0.93, p=0.02). Infections sévères: similaires. Conclusion: EP n'améliore pas survie/fonction rénale, $\uparrow$ infections. GC réduits aussi efficaces avec $\downarrow$ mortalité
Nagle et al., 2025, Réf. 60, France	Évaluer utilisation réelle schéma GC réduit PEXIVAS pour GPA/PAM	Étude de cohorte observationnelle rétrospective multicentrique. Niveau 3b	313 patients GPA ou PAM (nouveau diagnostic ou rechute) traités par schéma GC réduit PEXIVAS	Schéma GC réduit PEXIVAS (sans prednisone maintenance) + RTX ou CYC	Rémission, rechutes, survie, EI, comparaison avec cohorte historique GC standard	Rémission: taux similaires à GC standard. Rechutes: pas d' $\uparrow$ vs GC standard. Survie: comparable. EI liés GC: $\downarrow$ vs schéma standard. Conclusion: Schéma GC réduit PEXIVAS efficace et sûr en pratique réelle, confirme résultats essai
Jayne et al., 2007, Réf. 65, Europe (MEPEX)	Comparer EP vs bolus méthylprednisolone pour vascularite rénale sévère	ECR multicentrique. Niveau 1b	137 patients vascularite rénale sévère (créat >500 $\mu\text{mol/L}$)	EP $\times 7$ (n=70) vs méthylprednisolone IV 3g (n=67), tous + CYC oral + GC	Primaire: survie rénale à 3 mois (indépendance dialyse). Secondaires: survie rénale 12 mois, survie patient, EI	Indépendance dialyse 3 mois: EP 69% vs MP 49% (p=0.02, OR 1.9). Survie rénale 12 mois: EP meilleure (p=0.04). Survie patient: similaire. EI: comparables. Conclusion: EP supérieur à bolus MP pour récupération rénale à court terme dans atteinte rénale très sévère

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Walsh et al., 2013, Réf. 66, International	Suivi long terme MEPEX: EP vs méthylprednisolone	Suivi prolongé ECR MEPEX. Niveau 2b	137 patients MEPEX (suivi médian 3.95 ans)	Analyse long terme EP vs MP	Survie rénale, survie patient, rechutes à long terme	Survie rénale long terme: différence initiale s'estompe avec temps. Survie patient: similaire entre groupes. Rechutes: comparables. Conclusion: Bénéfice initial EP sur fonction rénale non maintenu à long terme, résultats finaux incertains
Junek et al., 2024, Réf. 68, International (PEXIVAS)	Évaluer risque rechute VAA selon EP et doses GC dans PEXIVAS	Analyse post-hoc ECR PEXIVAS. Niveau 2b	704 patients PEXIVAS	Analyse rechutes selon EP vs pas d'EP et GC réduits vs standard	Rechutes (définies par BVAS >0 nécessitant ↑ traitement)	EP: pas d'effet sur risque rechute (HR 1.08, IC95% 0.77-1.51). GC réduits: pas d'↑ rechutes vs standard (HR 1.12, 0.80-1.57). Conclusion: Ni EP ni réduction GC n'augmentent risque rechute, supportant approches moins intensives
Fussner et al., 2024, Réf. 69, International (PEXIVAS)	Évaluer EP pour hémorragie alvéolaire dans VAA	Analyse sous-groupe ECR PEXIVAS. Niveau 2b	164 patients PEXIVAS avec hémorragie alvéolaire	EP vs pas d'EP chez patients avec hémorragie alvéolaire	Mortalité, besoin ventilation mécanique, durée hospitalisation	Mortalité: tendance ↓ avec EP (HR 0.56, IC95% 0.27-1.14, p=0.11). Ventilation mécanique: pas de différence. Durée hospitalisation: similaire. Sous-groupe hypoxémie sévère: possible bénéfice EP. Conclusion: EP pourrait bénéficier aux patients avec hémorragie alvéolaire et hypoxémie sévère, nécessite confirmation
Nezam et al., 2022, Réf. 77, France	Évaluer si histologie rénale prédit fonction rénale chez VAA avec IRA traités par EP	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	165 patients VAA avec IRA (créat >200 µmol/L) traités par EP	Analyse corrélation histologie rénale (classification Berden) avec récupération rénale	Fonction rénale à 12 mois selon classe histologique	Classe sclérotique: mauvais pronostic rénal malgré EP. Classes focale/crescentique/mixte: meilleure récupération. % glomérules normaux: prédicteur indépendant récupération. Conclusion: Histologie rénale aide à identifier patients bénéficiant d'EP, classe sclérotique = peu de bénéfice attendu
Cervantes et al., 2023, Réf. 79, USA	Core curriculum sur échanges plasmatiques thérapeutiques	Revue narrative éducative. Niveau 5	Patients nécessitant EP pour diverses indications incluant VAA	Principes, indications, techniques, complications EP	Aspects pratiques EP	Indications VAA: catégorie II (EP acceptable) selon ASFA. Technique: échange 1-1.5 volémie plasmatique, albumine 5% comme fluide remplacement. Complications: hypocalcémie, troubles coagulation, infections liées cathéter, réactions allergiques. Accès vasculaire: cathéter veineux central temporaire ou

						tunnelisé. Conclusion: EP = procédure complexe nécessitant expertise, indications à bien peser
Puisset et al., 2013, Réf. 80, France	Pharmacocinétique population RTX avec ou sans aphérèse chez patients rénaux	Étude pharmacocinétique. Niveau 3b	58 patients rénaux recevant RTX ± aphérèse	Analyse PK RTX avec ou sans aphérèse	Concentrations RTX, clairance, impact aphérèse	Aphérèse: ↓ concentrations RTX de ~30-40% par séance. Clairance RTX: ↑ pendant aphérèse. Implication: possibilité ajuster doses RTX si aphérèse concomitante. Conclusion: Aphérèse élimine significativement RTX, timing relatif RTX/aphérèse important
McDonald et al., 2008, Réf. 81, UK	Effet EP sur niveaux RTX et réponse chez patients PTT	Étude observationnelle prospective. Niveau 3b	Patients PTT aiguë idiopathique recevant RTX + EP	RTX + EP quotidien	Niveaux RTX, déplétion lymphocytes B, réponse clinique	EP quotidien: ↓↓ niveaux RTX (médiane 50% par séance). Déplétion B: retardée vs RTX seul. Réponse clinique: maintenue malgré ↓ niveaux. Conclusion: EP élimine substantiellement RTX mais efficacité clinique préservée, possiblement par exposition cumulée suffisante
Barth et al., 2020, Réf. 82, USA	Approche pratique accès vasculaire périphérique pour EP	Revue pratique. Niveau 5	Patients nécessitant EP	Techniques accès vasculaire périphérique vs central pour EP	Faisabilité, complications, sélection appropriée accès	Accès périphérique: possible pour ~40-60% patients si veines adéquates. Avantages: ↓ infections, ↓ thrombose vs cathéter central. Sélection: évaluation veines, débit requis, durée traitement. Conclusion: Accès périphérique sous-utilisé, devrait être privilégié si anatomie favorable
Furuta et al., 2021, Réf. 61, Japon (LoVAS)	Comparer GC dose réduite vs haute dose + RTX pour induction VAA	ECR multicentrique, non-infériorité. Niveau 1b	140 patients VAA (nouveau diagnostic ou rechute)	RTX + GC dose réduite (max 0.5 mg/kg/j, n=69) vs RTX + GC haute dose (0.8 mg/kg/j, n=71)	Primaire: rémission à M6 (BVAS=0). Secondaires: rechutes, EI, épargne GC	Rémission M6: GC réduits 93% vs haute dose 90% (différence 2.9%, IC95% -6.6 à 12.3%, non-infériorité démontrée p0.001). EI: GC réduits ↓ infections (23% vs 41%, p=0.02), ↓ diabète nouveau (3% vs 13%, p=0.03). Rechutes M24: similaires. Conclusion: GC dose réduite + RTX non-inférieur à haute dose, ↓ EI significativement
Karras et al., 2017, Réf. 62,	Évaluer durée prolongée maintenance (4 ans) vs	ECR multicentrique. Niveau 1b	162 patients GPA ou PAM en	RTX maintenance 4 ans (n=81) vs 18	Primaire: rechutes ma-	Rechutes majeures: 4 ans 9.5% vs 18 mois 18.5% (HR 0.46, IC95% 0.19-1.10, p=0.08). Rechutes totales: 4 ans 17.3% vs 18 mois

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Europe (MAIN-RITSAN 2)	standard (18 mois) VAA		rémission après induction	mois (n=81). Schéma: 500 mg J0, J14, puis 500 mg/6 mois	jeunes. Secondaires: rechutes totales, EI, dommages	29.6% (HR 0.51, 0.26-0.99, p=0.04). EI sévères: similaires (4 ans 25% vs 18 mois 22%). Hypogammaglobulinémie: plus fréquente à 4 ans (35% vs 15%, p=0.003). Conclusion: Maintenance prolongée 4 ans ↓ rechutes totales sans ↑ EI sévères, mais ↑ hypogammaglobulinémie
Merkel et al., 2024, Réf. 64, USA/Canada (TA-PIR)	Évaluer GC faible dose vs arrêt pour maintien rémission GPA	ECR multicentrique. Niveau 1b	100 patients GPA en rémission ≥6 mois sous RTX + prednisone ≤5 mg/j	Prednisone 5 mg/j (n=50) vs arrêt progressif (n=50), tous sous RTX maintenance	Primaire: rechutes à 24 mois. Secondaires: rechutes majeures, EI, qualité de vie	Rechutes totales: prednisone 5 mg 28% vs arrêt 42% (HR 0.59, IC95% 0.30-1.16, p=0.13). Rechutes majeures: prednisone 12% vs arrêt 22% (p=0.19). Tendance: faveur prednisone 5 mg mais non significatif. EI: similaires. Conclusion: Tendance ↓ rechutes avec prednisone 5 mg maintenance mais différence non significative. Décision individualisée
Xiao et al., 2007, Réf. 83, USA	Évaluer rôle voie alterne complément dans pathogenèse VAA	Étude expérimentale (modèle murin). Niveau pré-clinique	Souris déficientes en facteurs complément	Induction GN par anti-MPO chez souris WT vs déficientes complément	Sévérité GN selon composants complément	Souris C5-déficientes: protégées contre GN anti-MPO. Voie alterne: essentielle à pathogenèse. Voie classique: non requise. Conclusion: Voie alterne complément = cible thérapeutique potentielle VAA
Gou et al., 2013, Réf. 84, Chine	Évaluer activation complément circulant chez patients VAA	Étude transversale cas-témoins. Niveau 3b	85 patients VAA actif, 30 rémission, 30 contrôles sains	Dosages produits activation complément (C3a, C5a, sC5b-9)	Niveaux produits activation selon activité maladie	Phase active: ↑↑ C3a, C5a, sC5b-9 vs rémission et contrôles. Corrélation: avec BVAS et créatinine. Rémission: normalisation partielle. Conclusion: Activation complément circulant marqueur activité VAA
Gou et al., 2013, Réf. 85, Chine	Évaluer produits activation voie alterne dans urines et reins VAA	Étude cas-témoins avec biopsies. Niveau 3b	56 patients GN-ANCA, 20 autres GN, 10 contrôles	Dosages urinaires Bb, C5a; immunohistochimie rénale	Produits activation voie alterne urinaires et tissulaires	Urines: ↑↑ Bb et C5a chez GN-ANCA actif vs rémission/contrôles. Biopsies: dépôts C3, C5b-9 glomérulaires et tubulo-interstitiels. Corrélation: avec sévérité lésions histologiques. Conclusion: Activation locale voie alterne dans reins VAA, biomarqueurs urinaires potentiels

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Augusto et al., 2016, Réf. 86, France	Évaluer valeur pronostique C3 sérique bas au diagnostic GN-ANCA	Étude de cohorte rétrospective monocentrique. Niveau 3b	125 patients GN-ANCA	Analyse C3 sérique au diagnostic	Survie rénale, survie patient selon C3	C3 bas (21% patients): associé à ↑ IRCT (HR 2.9, p=0.001) et ↑ mortalité (HR 3.2, p=0.02). Indépendant: de créatinine initiale et histologie. Conclusion: C3 bas = marqueur pronostique défavorable indépendant dans GN-ANCA
Lucientes-Contiente et al., 2024, Réf. 87, Espagne	Évaluer rôle voie alterne complément dans susceptibilité et sévérité VAA	Étude cas-témoins + cohorte. Niveau 3b	395 patients VAA, 198 contrôles	Génotypage variants voie alterne; dosages complément	Susceptibilité VAA, sévérité selon génétique/activation complément	Variants gain-de-fonction voie alterne: ↑ susceptibilité VAA. Activation complément: corrélée à sévérité atteinte rénale. Conclusion: Voie alterne complément détermine susceptibilité et sévérité VAA, valide ciblage thérapeutique
Schreiber et al., 2009, Réf. 88, Allemagne/USA	Évaluer rôle récepteur C5a dans activation neutrophiles et GN-ANCA	Étude expérimentale (modèle murin). Niveau pré-clinique	Souris WT vs déficientes récepteur C5a	Induction GN par anti-MPO	Activation neutrophiles, sévérité GN selon C5aR	Souris C5aR-déficientes: protégées contre GN anti-MPO. Mécanisme: C5a active neutrophiles via C5aR. Conclusion: C5aR = cible thérapeutique attractive pour VAA
Xiao et al., 2014, Réf. 89, USA	Évaluer blocage C5aR (CD88) pour protection contre GN-MPO	Étude expérimentale (modèle murin). Niveau pré-clinique	Souris avec GN anti-MPO	Antagoniste C5aR (CCX168, précurseur avacopan) vs contrôle	Sévérité GN, fonction rénale, survie	CCX168: protection complète contre GN anti-MPO. Mécanisme: blocage activation neutrophiles médiée par C5a. Conclusion: Preuve de concept blocage C5aR efficace, base développement avacopan
Jayne et al., 2017, Réf. 90, International (CLEAR)	Évaluer avacopan (inhibiteur C5aR) pour VAA	ECR de phase II, dose-finding. Niveau 2b	67 patients VAA actif	Avacopan 10 mg BID (n=23), 30 mg BID (n=21) vs prednisone (n=23), tous + CYC ou RTX	Primaire: sécurité/tolérance. Secondaires: rémission, BVAS, fonction rénale, épargne	L'inhibition du récepteur C5a par l'avacopan a été efficace pour remplacer les glucocorticoïdes à forte dose
Merkel et al., 2020, Réf. 91, International (CLASSIC)	Évaluer avacopan en traitement adjuvant VAA	ECR de phase II, extension. Niveau 2b	42 patients VAA actif	Avacopan 30 mg BID + GC dose réduite vs GC standard,	Rémission, maintien rémission, sécurité long terme	Rémission S12: avacopan + GC réduits comparable à GC standard. Maintien rémission: similaire entre groupes. Sécurité long terme: avacopan bien toléré jusqu'à 52 se-

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

				tous + CYC ou RTX		maines. Conclusion: Avacopan permet réduction GC sans perte efficacité, profil sécurité favorable à long terme
Jayne et al., 2021, Réf. 92, International (ADVO-CATE)	Évaluer avacopan vs prednisone pour VAA	ECR de phase III, multicentrique, double-aveugle. Niveau 1b	331 patients VAA actif (GPA ou PAM, nouveau diagnostic ou rechute)	Avacopan 30 mg BID (n=166) vs prednisone décroissante (n=164), tous + CYC ou RTX	Co-primaires: rémission S26 (non-infériorité), rémission soutenue S52 (supériorité). Secondaires: fonction rénale, toxicité GC, qualité de vie	Rémission S26: avacopan 72.3% vs prednisone 70.1% (différence 2.2%, IC95% -7.2 à 11.6%, non-infériorité p0.001). Rémission soutenue S52: avacopan 65.7% vs prednisone 54.9% (différence 10.8%, IC95% 1.5-20.1%, supériorité p=0.007). Fonction rénale: ↑ DFGe avec avacopan (+7.3 vs +4.1 mL/min/1.73m ² , p=0.03). GTI (toxicité GC): ↓ avec avacopan (p0.001). EI: similaires; hépatotoxicité avacopan 10% vs 4%. Conclusion: Avacopan non-inférieur S26, supérieur S52, meilleure récupération rénale, ↓ toxicité GC
van Leeuwen et al., 2022, Réf. 93, Pays-Bas	Évaluer avacopan en usage compassionnel pour VAA difficile à traiter	Série de cas prospective. Niveau 4	7 patients VAA réfractaire ou intolérant aux traitements standards	Avacopan 30 mg BID en add-on ou remplacement GC	Réponse clinique, tolérance, épargne GC	Réponse: 6/7 patients amélioration clinique. Épargne GC: réduction significative chez tous. Tolérance: bonne, 1 cas élévation transaminases réversible. Indications: rechutes réfractaires, intolérance GC, manifestations persistantes. Conclusion: Avacopan = option utile pour VAA difficiles, permet épargne GC significative
Gabilan et al., 2022, Réf. 94, France	Évaluer avacopan en première ligne comme option d'épargne GC pour VAA	Série de cas rétrospective. Niveau 4	5 patients VAA (nouveau diagnostic) avec contre-indication relative aux GC	Avacopan 30 mg BID + RTX, sans ou avec GC minimaux	Rémission, fonction rénale, épargne GC	Rémission: 5/5 patients à S12-24. Fonction rénale: amélioration chez tous. GC: évités ou minimisés chez tous. Tolérance: bonne. Conclusion: Avacopan permet induction sans GC ou avec doses minimales, option pour patients à haut risque toxicité GC

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Zonozi et al., 2024, Réf. 95, USA	Évaluer expérience réelle avacopan pour VAA	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	67 patients VAA traités par avacopan (42 induction, 25 maintenance/réfractaire)	Avacopan 30 mg BID ± GC + RTX ou CYC	Rémission, rechutes, fonction rénale, EI, épargne GC	Rémission: 81% à 6 mois. Rechutes: 15% durant suivi (médiane 12 mois). DFGe: amélioration moyenne +8.2 mL/min/1.73m ² . Épargne GC: dose médiane prednisone 5 mg/j à 6 mois. EI: hépatotoxicité 12% (grade 1-2 majoritairement), infections 25%. Conclusion: Avacopan efficace en pratique réelle, confirme résultats ADVOCATE, surveillance hépatique nécessaire
Strand et al., 2023, Réf. 96, International (ADVOCATE)	Évaluer impact avacopan sur qualité de vie VAA	Analyse post-hoc ECR ADVOCATE. Niveau 2b	331 patients ADVOCATE	Avacopan vs prednisone	SF-36, EQ-5D-5L, FACIT-Fatigue	SF-36 PCS: ↑ avec avacopan vs prednisone à S52 (différence 2.8, p=0.02). SF-36 MCS: similaire. EQ-5D-5L: tendance faveur avacopan. FACIT-Fatigue: ↑ avec avacopan (différence 3.4, p=0.01). Conclusion: Avacopan améliore qualité de vie physique et fatigue vs prednisone, bénéfice cliniquement significatif
Patel et al., 2023, Réf. 97, International (ADVOCATE)	Évaluer impact avacopan sur toxicité GC (GTI-MD)	Analyse post-hoc ECR ADVOCATE. Niveau 2b	331 patients ADVOCATE	Avacopan vs prednisone	GTI-Metabolic Domains (GTI-MD): IMC, glycémie, PA, profil lipidique	GTI-MD S26: avacopan 10.4 vs prednisone 23.5 (différence -13.1, p0.001). GTI-MD S52: avacopan 11.2 vs prednisone 23.4 (différence -12.2, p0.001). Composantes: ↓ prise poids, ↓ hyperglycémie, ↓ HTA avec avacopan. Conclusion: Avacopan ↓↓ toxicité métabolique GC, bénéfice majeur pour patients à risque cardiovasculaire/métabolique
Cortazar et al., 2023, Réf. 98, International (ADVOCATE)	Évaluer récupération rénale avec avacopan chez patients VAA avec DFGe bas	Analyse sous-groupe ECR ADVOCATE. Niveau 2b	83 patients ADVOCATE avec DFGe 30 mL/min/1.73m ²	Avacopan (n=40) vs prednisone (n=43)	Récupération rénale (DFGe), IRCT, rémission	Δ DFGe S52: avacopan +10.0 vs prednisone +6.3 mL/min/1.73m ² (différence +3.7, p=0.07). DFGe 20 mL/min: avacopan +14.8 vs prednisone +8.0 (différence +6.8, p=0.03). IRCT: avacopan 5% vs prednisone 12% (p=0.23). Rémission S52: avacopan 53% vs prednisone 33% (p=0.08). Conclusion: Avacopan améliore récupération rénale

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

						chez patients avec DFGe très bas, bénéfice plus marqué si atteinte sévère
Chalkia et Jayne, 2024, Réf. 99, UK	Revue sur standard de traitement VAA	Revue narrative. Niveau 5	Patients avec VAA	Synthèse traitements actuels VAA	État de l'art traitement VAA	Induction: RTX ou CYC + GC (dose réduite préférée). Avacopan: option épargne GC approuvée, améliore récupération rénale. EP: rôle limité, réserver aux cas très sévères. Maintenance: RTX préféré, durée 2-4 ans selon risque rechute. Nouveautés: avacopan, schémas GC réduits, stratification selon ANCA. Conclusion: Traitement VAA en évolution rapide, individualisation selon sévérité et facteurs de risque
Guillevin et al., 2014, Réf. 100, France (MAIN-RITSAN)	Comparer RTX vs AZA pour maintenance VAA	ECR multicentrique, ouvert. Niveau 1b	115 patients GPA ou PAM en rémission après induction CYC + GC	RTX 500 mg J0, J14, M6, M12, M18 (n=57) vs AZA 2 mg/kg/j × 22 mois (n=58)	Primaire: rechutes majeures à M28. Secondaires: rechutes totales, EI, survie	Rechutes majeures M28: RTX 5% vs AZA 29% (HR 0.17, IC95% 0.05-0.55, p=0.002). Rechutes totales: RTX 18% vs AZA 50% (p=0.001). EI sévères: similaires (RTX 25% vs AZA 23%). Survie: 100% les deux groupes. Conclusion: RTX supérieur à AZA pour maintenance VAA, ↓↓ rechutes majeures
Pagnoux et al., 2008, Réf. 101, France (WEGENT)	Comparer AZA vs MTX pour maintenance VAA	ECR multicentrique. Niveau 1b	126 patients GPA ou PAM en rémission après induction CYC	AZA 2 mg/kg/j (n=63) vs MTX 0.3 mg/kg/sem (n=63) × 12 mois	Primaire: rechutes. Secondaires: EI, survie, fonction rénale	Rechutes: AZA 36% vs MTX 33% (p=0.71). EI: AZA 69% vs MTX 75% (p=0.46). EI sévères: similaires. Survie: comparable. Conclusion: AZA et MTX équivalents pour maintenance VAA, choix selon tolérance et comorbidités
Charles et al., 2018, Réf. 102, France (MAIN-RITSAN 2)	Comparer RTX individualisé vs fixe pour maintenance VAA	ECR multicentrique. Niveau 1b	162 patients GPA ou PAM en rémission	RTX individualisé selon CD19/ANCA (n=81) vs RTX fixe 500 mg/6 mois (n=81) × 18 mois	Primaire: rechutes à M28. Secondaires: nombre perfusions, EI, coût	Rechutes M28: individualisé 17.3% vs fixe 9.9% (p=0.22). Nombre perfusions: individualisé 3 vs fixe 5 (p0.001). EI: similaires. Coût: ↓ avec individualisé. Conclusion: RTX individualisé = moins de perfusions sans ↑ significative rechutes, option acceptable

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Delestre et al., 2024, Réf. 103, France	Analyse poolée et devenir long terme patients MAINRITSAN	Analyse poolée essais MAINRITSAN 1, 2, 3. Niveau 2b	277 patients GPA ou PAM des essais MAINRITSAN	RTX maintenance (différents schémas)	Rechutes, survie, IRCT, dommages à long terme	Suivi médian: 60 mois. Rechutes cumulées: 35% à 5 ans. Facteurs risque rechute: PR3+, GPA, rechute antérieure. Survie: 95% à 5 ans. IRCT: 5% à 5 ans. Conclusion: RTX maintenance efficace long terme, rechutes tardives possibles, surveillance prolongée nécessaire
Charles et al., 2020, Réf. 105, France	Évaluer réduction nombre perfusions RTX initiales pour maintenance VAA	Analyse post-hoc ECR MAINRITSAN 2. Niveau 2b	162 patients MAINRITSAN 2	Analyse impact nombre perfusions initiales (J0+J14 vs J0 seul)	Rechutes selon nombre perfusions initiales	2 perfusions initiales (J0+J14): tendance ↓ rechutes vs 1 perfusion. Différence: non significative statistiquement. Conclusion: 2 perfusions initiales possiblement préférables mais 1 perfusion acceptable si contraintes
Charles et al., 2020, Réf. 106, France (MAINRITSAN 3)	Évaluer RTX maintenance prolongée (4 ans) vs standard (2 ans) VAA	ECR multicentrique. Niveau 1b	97 patients GPA ou PAM en rémission après MAINRITSAN 2	RTX 500 mg/6 mois années 3-4 (n=50) vs placebo années 3-4 (n=47)	Primaire: rechutes à M56. Secondaires: rechutes majeures, EI, hypogammaglobulinémie	Rechutes M56: RTX prolongé 4% vs placebo 26% (HR 0.13, IC95% 0.03-0.56, p=0.002). Rechutes majeures: RTX 2% vs placebo 15% (p=0.03). Hypogammaglobulinémie 5g/L: RTX 46% vs placebo 19% (p=0.006). Infections sévères: similaires. Conclusion: RTX 4 ans ↓↓ rechutes vs 2 ans, mais ↑ hypogammaglobulinémie
McClure et al., 2021, Réf. 108, UK	Développer modèles prédiction rechute et infection sous RTX maintenance VAA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	206 patients VAA sous RTX maintenance	Analyse facteurs prédictifs rechutes et infections	Modèles prédiction rechute et infection	Facteurs risque rechute: PR3+, GPA, rechute antérieure, intervalle RTX >6 mois. Facteurs risque infection: âge, DFGe bas, hypogammaglobulinémie. Modèles: AUC 0.70-0.75. Conclusion: Modèles permettent stratification risque pour individualiser maintenance RTX
Charles et al., 2014, Réf. 109, France	Évaluer RTX pour induction et maintenance VAA (étude rétrospective)	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	80 patients VAA traités par RTX	RTX induction et/ou maintenance	Rémission, rechutes, EI	Rémission: 87% après induction RTX. Rechutes: 32% durant suivi (médiane 25 mois). EI: infections 15%, hypogammaglobulinémie 20%. Conclusion: RTX efficace en pratique réelle, données supportant essais randomisés

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Zonozi et al., 2024, Réf. 110, USA	Comparer RTX maintenance guidé par repopulation B vs flare sérologique VAA	ECR mono-centrique. Niveau 2b	81 patients VAA en rémission sous RTX	RTX si CD19 >10/μL (n=41) vs RTX si ↑ ANCA (n=40)	Primaire: rechutes. Secondaires: nombre perfusions, EI	Rechutes: repopulation B 7% vs flare sérologique 22% (HR 0.31, IC95% 0.09-1.09, p=0.06). Perfusions RTX: repopulation B plus fréquentes. Conclusion: Stratégie repopulation B tend à ↓ rechutes mais ↑ exposition RTX, choix selon préférence patient/médecin
Hellmich et al., 2022, Réf. 112, Allemagne	Mise à jour classification et prise en charge GEPA	Revue narrative. Niveau 5	Patients avec GEPA	Synthèse classification et traitements GEPA	État de l'art GEPA	Classification: critères ACR/EULAR 2022. Phénotypes: vasculitique vs éosinophilique. Traitement: GC ± IS selon sévérité. Anti-IL5: mepolizumab approuvé, benralizumab prometteur. Pronostic: FFS guide intensité traitement
Skov et al., 2022, Réf. 115, Danemark	Évaluer tendances et prédicteurs évaluations spécialisées chez asthmatiques sous GC oraux	Étude de cohorte rétrospective (registres). Niveau 3b	Jeunes adultes asthmatiques sous GC oraux	Analyse recours aux spécialistes	Évaluations pneumologue, allergologue selon caractéristiques	Évaluation spécialisée: sous-utilisée chez asthmatiques sous GC chroniques. Prédicteurs: sévérité, comorbidités. Implication GEPA: asthme cortico-dépendant doit faire rechercher GEPA. Conclusion: Améliorer accès spécialistes pour asthme sévère
Guillevin et al., 1996, Réf. 117, France	Identifier facteurs pronostiques PAN et GEPA	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	342 patients PAN ou GEPA	Analyse facteurs pronostiques	Survie, facteurs associés à mortalité	Five Factor Score (FFS): créatinine >140 μmol/L, protéinurie >1g/j, atteinte GI, cardiomyopathie, atteinte SNC. FFS=0: survie 5 ans 88%. FFS≥1: survie 5 ans 65%. Conclusion: FFS = outil pronostique validé guidant intensité traitement
Samson et al., 2013, Réf. 118, France	Évaluer devenir long terme GEPA dans essais prospectifs	Étude de cohorte prospective (suivi essais). Niveau 2b	118 patients GEPA des essais CHUS-PAN/CHU SPAN2	Suivi après traitement initial	Survie, rechutes, séquelles, qualité de vie	Survie 5 ans: 97%. Rechutes: 43% (majoritairement asthme/rhinosinusite). Séquelles: neuropathie 40%, asthme persistant 80%. Qualité de vie: altérée vs population générale. Conclusion: Bon pronostic vital mais morbidité significative, rechutes fréquentes
Puéchal et al., 2019, Réf. 119, France	Évaluer devenir long terme GEPA non-sévère après	Suivi prolongé ECR. Niveau 2b	51 patients GEPA non-sévère	Suivi après GC ± AZA	Rechutes, survie, séquelles à long terme	Suivi médian: 68 mois. Rechutes: 55% (asthme/rhinosinusite majoritaires). Rechutes vasculitiques: 20%. Survie: 98%. Conclusion:

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

	essai rémission-induction		(FFS=0) de l'essai CHUS-PAN2			GEPA non-sévère = bon pronostic vital mais rechutes fréquentes, surtout manifestations respiratoires
Terrier et al., 2025, Réf. 121, France (REOVAS)	Comparer RTX vs traitement conventionnel pour induction GEPA	ECR multi-centrique. Niveau 1b	Patients GEPA (nouveau diagnostic ou rechute)	RTX vs CYC ou GC seuls selon sévérité	Primaire: rémission. Secondaires: rechutes, épargne GC, EI	Résultats: RTX non-inférieur ou supérieur au traitement conventionnel pour induction GEPA (détails selon publication complète). Conclusion: RTX = option pour induction GEPA
Dutertre et al., 2024, Réf. 122, France	Évaluer efficacité long terme régimes induction GEPA	Abstract congrès ACR. Niveau 4	Patients GEPA	Analyse efficacité long terme différents régimes induction	Rémission soutenue, rechutes long terme	Résultats: Données sur efficacité comparative long terme différents régimes induction GEPA (détails selon abstract complet). Conclusion: Informations sur durabilité rémission selon traitement initial
Wechsler et al., 2017, Réf. 124, International (MIRRA)	Évaluer mepolizumab vs placebo pour GEPA	ECR multi-centrique, double-aveugle. Niveau 1b	136 patients GEPA réfractaire/rechuteur	Mepolizumab 300 mg SC/4 sem (n=68) vs placebo (n=68) × 52 sem	Primaire: semaines en rémission + dose GC ≤4 mg/j. Secondaires: rémission, rechutes, épargne GC	Semaines rémission: mepolizumab 28% vs placebo 3% (OR 5.91, IC95% 2.68-13.03, p0.001). Rémission S52: mepolizumab 32% vs placebo 3% (p0.001). Rechutes: ↓ 50% avec mepolizumab. Épargne GC: mepolizumab permet ↓ dose GC. Conclusion: Mepolizumab efficace pour GEPA réfractaire, permet rémission et épargne GC
Bettiol et al., 2022, Réf. 125, Europe	Évaluer mepolizumab pour GEPA en pratique réelle européenne	Étude de cohorte observationnelle multicentrique. Niveau 3b	108 patients GEPA traités par mepolizumab (13 centres européens)	Mepolizumab 100-300 mg SC/4 sem	Rémission, rechutes, épargne GC, EI	Rémission: 83% à 12 mois. Dose GC médiane: ↓ de 10 mg/j à 5 mg/j (p0.001). Rechutes: 29% durant suivi (médiane 22 mois). Arrêt mepolizumab: rechute chez 78%. EI: 15% (majoritairement mineurs). Conclusion: Mepolizumab efficace en pratique réelle, mais rechutes fréquentes à l'arrêt
Liu et al., 2022, Réf. 126, International (COMET)	Évaluer devenir après arrêt mepolizumab au long cours pour	ECR multi-centrique. Niveau 1b	295 patients asthme sé-	Poursuite mepolizumab	Primaire: exacerbations. Secondaires: contrôle	Exacerbations: ↑ après arrêt (61% vs 46%, HR 1.61, p=0.002). Éosinophiles: remontent après arrêt. Contrôle asthme: détérioration après arrêt. Conclusion: Arrêt mepolizumab

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

	asthme sévère éosinophilique		vère éosi-nophilique sous mepo-lizumab ≥3 ans	(n=150) vs ar-rêt (n=145) × 52 sem	asthme, éosi-nophiles	= risque rechute, traitement prolongé néces-saire. Applicable à GEPA
Wechsler et al., 2024, Réf. 127, International (MANDARA)	Comparer benra-lizumab vs mepo-lizumab pour GEPA	ECR multi-centrique, double-aveugle, double-dummy. Ni-veau 1b	140 pa-tients GEPA ré-frac-taire/re-chuteur	Benralizumab 30 mg SC/4 sem × 3 puis /8 sem (n=70) vs mepolizumab 300 mg SC/4 sem (n=70) × 52 sem	Primaire: ré-mission S36 + S48. Secon-daires: re-chutes, épargne GC, El	Rémission S36+S48: benralizumab 59% vs mepolizumab 56% (différence 2.7%, IC95% - 13.4 à 18.8%, non-infériorité démon-trée). Rechutes: similaires. Épargne GC: simi-laire. Déplétion éosinophiles: plus complète avec benralizumab. Conclusion: Benra-lizumab non-inférieur à mepolizumab pour GEPA, alternative thérapeutique validée
Cottu et al., 2023, Réf. 128, France	Évaluer benra-lizumab pour GEPA	Étude de co-horte rétros-pective multi-centrique. Ni-veau 3b	31 patients GEPA trai-tés par benra-lizumab	Benralizumab 30 mg SC/4-8 sem	Rémission, re-chutes, épargne GC, El	Rémission: 77% à 6 mois. Dose GC: ↓ de 15 mg/j à 5 mg/j (p0.001). Éosinophiles: indé-tectables chez 97%. Rechutes: 19% durant suivi. El: rares, bénins. Conclusion: Benra-lizumab efficace pour GEPA, déplétion éosi-nophilique complète, bonne tolérance
Molina et al., 2023, Réf. 129, Europe	Évaluer dupilu-mab pour mani-festations sino-nasales et asthme réfractaires GEPA	Étude de co-horte rétros-pective multi-centrique eu-ropeenne. Ni-veau 3b	23 patients GEPA avec manifesta-tions sino-na-sales/asthme réfrac-taires	Dupilumab 200-300 mg SC/2 sem	Contrôle asthme, poly-pose nasale, épargne GC, rechutes vas-culitiques	Contrôle asthme: amélioration 91%. Poly-pose nasale: amélioration 87%. Dose GC: ↓ significative. Rechutes vasculitiques: 0% du-rant suivi (médiane 12 mois). Hyperéosino-philie: transitoire chez 35%. Conclusion: Du-pilumab efficace pour manifestations respira-toires GEPA, pas de rechute vasculitique ob-servée
Han et al., 2021, Réf. 130, Interna-tional (SYNAPSE)	Évaluer mepo-lizumab pour RSC avec polypose na-sale	ECR multi-centrique, double-aveugle. Ni-veau 1b	407 pa-tients RSC avec poly-pose nasale sévère	Mepolizumab 100 mg SC/4 sem (n=206) vs placebo (n=201) × 52 sem	Primaire: score poly-pose na-sale + obstruc-tion nasale S52. Secon-daires: SNOT-	Score poly-pose: mepolizumab -0.73 vs pla-cebo -0.20 (différence -0.53, p0.001). Obs-truction nasale: mepolizumab -30.1 vs pla-cebo -17.7 (p0.001). SNOT-22: amélioration significative. Chirurgie évitée: mepolizumab 9% vs placebo 23% (p0.001). Conclu-sion: Mepolizumab efficace pour poly-pose

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

					22, chirurgie, olfaction	nasale sévère, applicable aux manifestations ORL GEPA
Bachert et al., 2019, Réf. 131, International (LIBERTY NP SINUS-24/52)	Évaluer dupilumab pour RSC avec polypose nasale sévère	2 ECR multicentriques, double-aveugle. Niveau 1b	724 patients RSC avec polypose nasale sévère (SINUS-24: n=276; SINUS-52: n=448)	Dupilumab 300 mg SC/2 sem vs placebo × 24 ou 52 sem	Primaire: score polypose nasale + congestion nasale. Secondaires: SNOT-22, olfaction, chirurgie	Score polypose S24: dupilumab -1.89 vs placebo -0.17 (p0.001). Congestion nasale: dupilumab -1.34 vs placebo -0.45 (p0.001). SNOT-22: amélioration significative. Olfaction: restauration partielle. Chirurgie: ↓ 83% avec dupilumab. Conclusion: Dupilumab très efficace pour polypose nasale sévère
Canzian et al., 2021, Réf. 132, Europe	Évaluer biothérapies pour GEPA réfractaire/rechuteur	Étude de cohorte rétrospective multicentrique européenne. Niveau 3b	59 patients GEPA réfractaire/rechuteur traités par biothérapies	Mepolizumab (n=40), omalizumab (n=12), RTX (n=7)	Rémission, rechutes, épargne GC	Mepolizumab: rémission 75%, ↓ GC significative. Omalizumab: rémission 58%, surtout si asthme allergique. RTX: rémission 57%, surtout si manifestations vasculitiques. Conclusion: Biothérapies efficaces pour GEPA réfractaire, choix selon phénotype (éosinophilique vs vasculitique)
Menzies-Gow et al., 2021, Réf. 133, International (NAVIGATOR)	Évaluer tezepelumab pour asthme sévère non contrôlé	ECR multicentrique, double-aveugle. Niveau 1b	1061 patients asthme sévère non contrôlé	Tezepelumab 210 mg SC/4 sem (n=529) vs placebo (n=532) × 52 sem	Primaire: exacerbations annualisées. Secondaires: fonction pulmonaire, contrôle asthme	Exacerbations: tezepelumab ↓ 56% vs placebo (RR 0.44, IC95% 0.37-0.53, p0.001). VEMS: amélioration +0.13 L vs placebo (p0.001). Efficace: tous phénotypes (éosinophilique et non-éosinophilique). Conclusion: Tezepelumab (anti-TSLP) efficace pour asthme sévère, potentiel pour GEPA à explorer
Staricha et al., 2023, Réf. 135 et 140, USA	Revue état de l'art prise en charge médicale polypose nasale	Revue narrative. Niveau 5	Patients avec polypose nasale	Synthèse traitements médicaux polypose nasale	État de l'art traitement médical	Première ligne: corticoïdes topiques nasaux. Deuxième ligne: corticoïdes oraux courts. Biothérapies: dupilumab, mepolizumab, omalizumab si sévère/réfractaire. Chirurgie: si échec médical. GEPA: rechercher si polypose + asthme + éosinophilie. Conclusion: Algorithme thérapeutique

						progressif, biothérapies révolutionnent prise en charge
D'Onofrio et al., 2023, Réf. 136, Italie	Décrire manifestations ORL précoces GEPA	Étude de cohorte + revue littérature. Niveau 3b	42 patients GEPA (cohorte) + revue littérature	Analyse manifestations ORL	Fréquence, type, timing manifestations ORL	Rhinosinusite: 95% patients. Polypose nasale: 70%. Manifestations ORL précèdent diagnostic: médiane 5 ans. Asthme + polypose: combinaison évocatrice. Conclusion: Manifestations ORL = signes précoces GEPA, dépistage important chez patients avec polypose + asthme
Guilleminault et al., 2023, Réf. 138, France	Évaluer effet maintenu chirurgie sinusienne chez patients asthme sous anti-IL5 avec polypose persistante	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	28 patients asthme sévère sous anti-IL5 avec polypose nasale persistante	Chirurgie endoscopique sinusienne sous anti-IL5	Contrôle asthme, récurrence polypose, qualité de vie	Contrôle asthme: maintenu/amélioré post-chirurgie. Récidive polypose: ↓ sous anti-IL5 vs historique. Qualité de vie: amélioration SNOT-22. Conclusion: Chirurgie sinusienne + anti-IL5 = stratégie combinée efficace, applicable à GEPA
Benichou et al., 2023, Réf. 141, France/International	Évaluer association protéinurie/hématurie post-induction avec devenir VAA	Étude de cohorte prospective (essais EUVAS). Niveau 2b	506 patients VAA avec atteinte rénale (essais EUVAS)	Analyse protéinurie et hématurie après induction	Rechutes rénales, IRCT, mortalité selon protéinurie/hématurie résiduelles	Protéinurie >0.5 g/j post-induction: HR 2.1 pour IRCT (IC95% 1.3-3.4, p=0.002). Hématurie persistante: HR 1.8 pour rechute rénale (p=0.01). Combinaison: risque cumulé. Conclusion: Protéinurie et hématurie résiduelles = marqueurs pronostiques défavorables, cibles thérapeutiques potentielles
Jennette et Nachman, 2017, Réf. 142, USA	Revue sur GN-ANCA et vasculite	Revue narrative. Niveau 5	Patients avec GN-ANCA	Synthèse pathophysiologie, diagnostic, traitement GN-ANCA	État de l'art GN-ANCA	Pathophysiologie: ANCA activent neutrophiles → nécrose vasculaire. Histologie: GN nécrosante pauci-immune. Classification: focale, croissantique, mixte, sclérotique. Traitement: RTX ou CYC + GC. Pronostic: selon classe histologique et fonction rénale initiale. Conclusion: Revue complète GN-ANCA

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Berden et al., 2010, Réf. 143, International	Proposer classification histopathologique GN-ANCA	Étude de cohorte rétrospective multicentrique (validation). Niveau 2b	100 patients GN-ANCA (développement) + 100 (validation)	Classification histologique en 4 classes	Valeur pronostique classification pour IRCT	4 classes: focale ($\geq 50\%$ glomérules normaux), crescentique ($\geq 50\%$ croissants), mixte, sclérotique ($\geq 50\%$ sclérose globale). Survie rénale 5 ans: focale 93%, crescentique 76%, mixte 61%, sclérotique 50% ($p < 0.001$). Conclusion: Classification Berden = outil pronostique validé, guide intensité traitement
Bate et al., 2024, Réf. 144, International	Améliorer score de risque rénal VAA pour pratique clinique et essais	Étude de cohorte (développement et validation). Niveau 2b	1591 patients VAA avec atteinte rénale (cohortes internationales)	Développement Improved Kidney Risk Score	Prédiction IRCT à 1, 3, 5 ans	Variables: DFGe initial, % glomérules normaux, âge, ANCA type. C-statistic: 0.85 (IC95% 0.82-0.88). Supérieur: au score original et classification Berden seule. Calculateur en ligne: disponible. Conclusion: Score amélioré = meilleure prédiction IRCT, utilisable en pratique
Sánchez Álamo et al., 2023, Réf. 145, International	Évaluer devenir long terme et facteurs pronostiques survie VAA	Étude de cohorte prospective multicentrique (EUVAS). Niveau 2b	535 patients VAA (essais EUVAS, suivi médian 7.3 ans)	Analyse survie et facteurs pronostiques	Survie globale, facteurs associés à mortalité	Survie 10 ans: 70%. Facteurs mortalité: âge (HR 1.06/an), DFGe bas (HR 1.02/mL/min), atteinte pulmonaire (HR 1.8), rechutes (HR 1.5). Causes décès: infections 25%, cardiovasculaire 20%, cancer 15%. Conclusion: Mortalité long terme significative, prévention infections et cardiovasculaire essentielles
Tangri et al., 2016, Réf. 148, International	Valider équations prédiction risque IRCT (Kidney Failure Risk Equation)	Méta-analyse de cohortes de validation. Niveau 1a	721,357 patients MRC (31 cohortes, 30 pays)	Validation KFRE (4 et 8 variables)	Discrimination et calibration pour prédiction IRCT 2 et 5 ans	C-statistic KFRE 4 variables: 0.90 (IC95% 0.89-0.92) pour IRCT 2 ans. Calibration: excellente globalement. Variables: âge, sexe, DFGe, ACR. Applicable: toutes populations MRC. Conclusion: KFRE = outil validé internationalement pour prédire IRCT, aide décision orientation néphrologie
Neal et al., 2021, Réf. 150, Chine (SSaSS)	Évaluer effet substitution sel sur événements	ECR en cluster, ouvert. Niveau 1b	20,995 participants (villages ruraux Chine)	Sel substitué (75% NaCl + 25% KCl) vs sel normal $\times 5$ ans	Primaire: AVC. Secondaires: événements CV majeurs, CV majeurs,	AVC: sel substitué $\downarrow$ 14% (RR 0.86, IC95% 0.77-0.96, $p=0.006$). Événements CV majeurs: $\downarrow$ 13% ($p=0.03$). Décès toutes causes: $\downarrow$ 12% ($p=0.02$). Hyperkaliémie: pas

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

	cardiovasculaires et décès		avec ATCD AVC ou HTA + âge ≥60 ans		décès, hyperkaliémie	d'↑ significative. Conclusion: Substitution sel = intervention simple et efficace pour ↓ événements CV, applicable à MRC avec prudence
Ko et al., 2020, Réf. 153, USA	Revue sur effets régimes hyperprotidiques sur santé rénale et longévité	Revue narrative. Niveau 5	Population générale et patients MRC	Synthèse effets apports protéiques sur fonction rénale	Impact régimes hyperprotidiques	Population générale: régime hyperprotidique = hyperfiltration, risque progression MRC incertain. MRC établie: restriction protéique modérée (0.6-0.8 g/kg/j) ralentit progression. Sources protéiques: végétales possiblement préférables. Conclusion: Éviter excès protéiques si MRC, privilégier sources végétales
GISEN Group, 1997, Réf. 156, Italie (REIN)	Évaluer effet ramipril sur déclin DFG et IRCT dans néphropathie protéinurique non-diabétique	ECR multicentrique, double-aveugle. Niveau 1b	352 patients néphropathie protéinurique non-diabétique (protéinurie ≥1 g/j)	Ramipril 2.5-5 mg/j vs placebo	Primaire: déclin DFG. Secondaires: IRCT, protéinurie	Déclin DFG: ramipril -0.53 vs placebo -0.88 mL/min/mois (p=0.03). IRCT (protéinurie ≥3 g/j): ramipril ↓ 50% (p=0.02). Protéinurie: ↓ 30% avec ramipril. Conclusion: IEC = néphroprotection majeure dans néphropathie protéinurique, base du traitement MRC
Brenner et al., 2001, Réf. 157, International (RENAAL)	Évaluer effet losartan sur outcomes rénaux et cardiovasculaires dans néphropathie diabétique type 2	ECR multicentrique, double-aveugle. Niveau 1b	1513 patients diabète type 2 avec néphropathie	Losartan 50-100 mg/j vs placebo (+ traitement antihypertenseur conventionnel)	Primaire: composite doublement créatinine, IRCT, décès. Secondaires: protéinurie, événements CV	Endpoint primaire: losartan ↓ 16% (RR 0.84, IC95% 0.72-0.98, p=0.02). Doublement créatinine: ↓ 25% (p=0.006). IRCT: ↓ 28% (p=0.002). Protéinurie: ↓ 35%. Conclusion: ARA2 = néphroprotection dans néphropathie diabétique, indépendamment de l'effet sur PA
Lewis et al., 2001, Réf. 158, International (IDNT)	Évaluer effet irbesartan sur outcomes rénaux dans néphropathie diabétique type 2	ECR multicentrique, double-aveugle. Niveau 1b	1715 patients diabète type 2 avec néphropathie	Irbesartan 300 mg/j vs amlodipine 10 mg/j vs placebo	Primaire: composite doublement créatinine, IRCT, décès	Endpoint primaire: irbesartan ↓ 20% vs placebo (p=0.02), ↓ 23% vs amlodipine (p=0.006). Doublement créatinine: irbesartan ↓ 33% vs placebo. IRCT: irbesartan ↓ 23% vs placebo. Conclusion: ARA2 supérieur

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

					cès. Secondaires: protéinurie	à amlodipine et placebo pour néphroprotection, effet indépendant de PA
Cowie et Fisher, 2020, Réf. 160, UK	Revue sur mécanismes bénéfice cardiovasculaire iSGLT2 au-delà du contrôle glycémique	Revue narrative. Niveau 5	Patients diabète type 2 et/ou MRC/IC	Synthèse mécanismes iSGLT2	Mécanismes cardio-néphroprotection	Mécanismes: ↓ précharge/postcharge, ↓ pression intraglomérulaire, amélioration métabolisme cardiaque, ↓ inflammation, ↓ fibrose. Indépendant glycémie: bénéfice chez non-diabétiques. Conclusion: iSGLT2 = effets pléiotropes multiples expliquant bénéfice CV et rénal
Perkovic et al., 2019, Réf. 161, International (CREDENCE)	Évaluer canagliflozine sur outcomes rénaux dans néphropathie diabétique type 2	ECR multicentrique, double-aveugle. Niveau 1b	4401 patients diabète type 2 avec néphropathie (DFGe 30-90, ACR >300 mg/g)	Canagliflozine 100 mg/j vs placebo	Primaire: composite IRCT, doublement créatinine, décès rénal/CV. Secondaires: progression MRC, événements CV	Endpoint primaire: canagliflozine ↓ 30% (HR 0.70, IC95% 0.59-0.82, p=0.00001). IRCT: ↓ 32%. Doublement créatinine: ↓ 40%. Hospitalisation IC: ↓ 39%. Arrêt prématuré: pour efficacité. Conclusion: iSGLT2 = néphroprotection majeure dans néphropathie diabétique, changement de paradigme
Heerspink et al., 2020, Réf. 162, International (DAPA-CKD)	Évaluer dapagliflozine sur outcomes rénaux dans MRC (diabétique et non-diabétique)	ECR multicentrique, double-aveugle. Niveau 1b	4304 patients MRC (DFGe 25-75, ACR 200-5000 mg/g) dont 32% non-diabétiques	Dapagliflozine 10 mg/j vs placebo	Primaire: composite ↓ DFGe ≥50%, IRCT, décès rénal/CV. Secondaires: progression MRC, mortalité	Endpoint primaire: dapagliflozine ↓ 39% (HR 0.61, IC95% 0.51-0.72, p0.001). Non-diabétiques: bénéfice similaire (HR 0.50). Mortalité toutes causes: ↓ 31% (p=0.004). Arrêt prématuré: pour efficacité. Conclusion: iSGLT2 efficace dans MRC diabétique ET non-diabétique, extension indications
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023, Réf. 163, International (EMPA-KIDNEY)	Évaluer empagliflozine sur progression MRC	ECR multicentrique, double-aveugle. Niveau 1b	6609 patients MRC (DFGe 20-45, ou DFGe 45-90 + ACR ≥200	Empagliflozine 10 mg/j vs placebo	Primaire: composite progression MRC ou décès CV. Secondaires: hospitalisation, mortalité	Endpoint primaire: empagliflozine ↓ 28% (HR 0.72, IC95% 0.64-0.82, p0.001). Progression MRC: ↓ 29%. Hospitalisation toutes causes: ↓ 14% (p=0.003). Bénéfice: même si DFGe 20-30 ou ACR 300 mg/g. Conclusion: iSGLT2 bénéfique dans large spectre

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

			mg/g) dont 54% non-diabétiques			MRC, y compris non-diabétiques et DFGe bas
Tang et al., 2013, Réf. 164, Australie/Nouvelle-Zélande	Évaluer devenir patients VAA avec IRCT en Australie/NZ	Étude de cohorte rétrospective (registre AN-ZDATA). Niveau 3b	587 patients VAA avec IRCT (1963-2010)	Analyse survie et modalités suppléance	Survie patient, survie technique, accès transplantation	Survie 5 ans dialyse: 54%. Survie 5 ans transplantation: 90%. Transplantation: 35% des patients. Survie greffon 5 ans: 85%. Récidive post-transplantation: 8%. Conclusion: Transplantation = meilleure survie que dialyse pour VAA-IRCT, récurrences rares
Romeu et al., 2014, Réf. 165, France	Évaluer survie patients VAA en dialyse chronique (registre REIN)	Étude de cohorte rétrospective (registre REIN). Niveau 3b	649 patients VAA en dialyse chronique (2002-2011)	Analyse survie et facteurs pronostiques	Survie patient, causes décès, facteurs associés	Survie médiane: 3.8 ans. Survie 5 ans: 45%. Causes décès: cardiovasculaire 30%, infections 25%, cancer 10%. Facteurs mortalité: âge, diabète, cardiopathie, dénutrition. Conclusion: Mortalité élevée en dialyse, comparable autres néphropathies, comorbidités déterminantes
Hruskova et al., 2015, Réf. 166, Europe (ERA-EDTA)	Caractériser devenir GPA et PAM nécessitant suppléance rénale (registre ERA-EDTA)	Étude de cohorte rétrospective (registre ERA-EDTA). Niveau 3b	1,878 patients GPA ou PAM avec IRCT (1993-2010, 12 pays européens)	Analyse survie, transplantation, récurrences	Survie patient, accès transplantation, survie greffon	Survie 5 ans dialyse: 55% (GPA 58%, PAM 53%). Transplantation: 22% des patients. Survie 5 ans post-transplantation: 90%. Survie greffon 5 ans: 80%. GPA vs PAM: survie similaire. Conclusion: Transplantation améliore survie, accès insuffisant en Europe
Kauffmann et al., 2021, Réf. 167, France	Évaluer activité maladie et EI chez VAA en dialyse chronique	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	122 patients VAA en dialyse chronique (suivi médian 4.2 ans)	Analyse rechutes, EI, traitement immunosuppresseur	Rechutes, infections sévères, mortalité selon traitement IS	Rechutes: 25% durant dialyse (majoritairement extra-rénales). Infections sévères: 45% (associées à IS). Mortalité: 35% à 5 ans. IS maintenance: ↓ rechutes mais ↑ infections. Conclusion: Balance bénéfice-risque IS difficile en dialyse, individualiser selon risque rechute
Lionaki et al., 2009, Réf. 168, USA	Décrire évolution clinique VAA en dialyse chronique	Étude de cohorte rétrospective	107 patients VAA	Analyse rechutes, survie, causes décès	Rechutes, survie, facteurs pronostiques	Rechutes: 20% durant dialyse (médiane 2 ans). Rechutes extra-rénales: majori-

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

		pective monocentrique. Niveau 3b	en dialyse chronique			taires. Survie 5 ans: 50%. Causes décès: infections 35%, cardiovasculaire 25%. Facteurs rechute: PR3+, GPA, maladie active à initiation dialyse. Conclusion: Rechutes possibles en dialyse, surveillance nécessaire
Weidanz et al., 2007, Réf. 169, UK	Évaluer rechutes et infections sous IS continu après début dialyse VAA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	57 patients VAA débutant dialyse	Analyse rechutes et infections selon poursuite IS	Rechutes, infections sévères selon IS	Rechutes sous IS: 14% vs sans IS 28% (p=0.15). Infections sévères sous IS: 52% vs sans IS 22% (p=0.02). Mortalité infectieuse: ↑ sous IS. Conclusion: IS continu en dialyse = ↓ rechutes mais ↑↑ infections, prudence recommandée
Lee et al., 2014, Réf. 171, USA	Identifier prédictors devenir traitement VAA avec insuffisance rénale sévère	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	155 patients VAA avec insuffisance rénale sévère (créat ≥3 mg/dl ou dialyse)	Analyse facteurs pronostiques	Récupération rénale, survie, facteurs prédictifs	Récupération rénale (indépendance dialyse): 65%. Facteurs récupération: créatinine initiale plus basse, % glomérules normaux plus élevé. Survie 5 ans: 65%. Conclusion: Récupération rénale possible même si sévère, histologie guide pronostic
Wallace et al., 2018, Réf. 176, USA	Évaluer survie après transplantation pour IRCT due à GPA (USRDS)	Étude de cohorte rétrospective (registre USRDS). Niveau 3b	1,516 patients GPA avec IRCT (2000-2014): 592 transplantés, 924 dialyse	Transplantation vs dialyse	Survie patient	Survie 5 ans: transplantation 86% vs dialyse 55% (p0.001). HR mortalité transplantation vs dialyse: 0.27 (IC95% 0.20-0.37). Bénéfice: maintenu après ajustement comorbidités. Conclusion: Transplantation = survie nettement supérieure à dialyse pour GPA-IRCT
Moroni et al., 2007, Réf. 177, Italie	Évaluer pronostic long terme transplantation rénale chez patients vascularites systémiques	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	56 patients vascularites systémiques transplantés (dont 35 VAA)	Transplantation rénale	Survie greffon, survie patient, récurrences	Survie greffon 10 ans: 70%. Survie patient 10 ans: 85%. Récidive vascularite: 11% (VAA). Perte greffon par récurrence: 4%. Conclusion: Excellents résultats transplantation pour vascularites, récurrences rares et rarement cause perte greffon

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Marco et al., 2013, Réf. 178, Espagne	Évaluer devenir long terme VAA après transplantation rénale	Étude de cohorte rétrospective monocentrique. Niveau 3b	32 patients VAA transplantés (suivi médian 8,5 ans)	Transplantation rénale	Survie greffon, survie patient, récurrences	Survie greffon 10 ans: 75%. Survie patient 10 ans: 88%. Récidive VAA: 9% (3/32). Perte greffon par récurrence: 0%. Délai médian transplantation: 24 mois post-rémission. Conclusion: Bons résultats long terme, récurrences rares et gérables
Shen et al., 2011, Réf. 179, USA	Évaluer devenir transplantation rénale chez receveurs avec GPA	Étude de cohorte rétrospective (registreUSRDS). Niveau 3b	435 patients GPA transplantés (1996-2006) vs contrôles appariés	Transplantation rénale	Survie greffon, survie patient, rejet	Survie greffon 5 ans: GPA 78% vs contrôles 80% (p=NS). Survie patient 5 ans: GPA 88% vs contrôles 90% (p=NS). Rejet aigu: similaire. Conclusion: Résultats transplantation GPA comparables à population générale transplantée
Geetha et al., 2011, Réf. 180, USA	Évaluer transplantation rénale dans VAA (étude multicentrique)	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	85 patients VAA transplantés (4 centres USA)	Transplantation rénale	Survie greffon, récurrences, facteurs risque	Survie greffon 5 ans: 83%. Récidive VAA: 17% (14/85). Perte greffon par récurrence: 7.5%. Facteurs risque récurrence: PR3+, GPA, délai court transplantation. ANCA+ à transplantation: tendance ↑ récurrence (non significatif). Conclusion: Bons résultats, récurrences modérément fréquentes mais rarement fatales pour greffon
Allen et al., 1998, Réf. 181, UK	Évaluer devenir suppléance rénale dans vascularite systémique ANCA+	Étude de cohorte rétrospective monocentrique. Niveau 3b	107 patients VAA avec IRCT (1975-1996): 47 transplantés, 60 dialyse	Transplantation vs dialyse	Survie patient, survie greffon, récurrences	Survie 5 ans transplantation: 85% vs dialyse 50%. Survie greffon 5 ans: 75%. Récidive post-transplantation: 15%. Conclusion: Transplantation = meilleure survie, récurrences gérables
Göçeroğlu et al., 2016, Réf. 182, Pays-Bas (DU-TRAVAS)	Évaluer devenir transplantation rénale dans GN-ANCA (étude néerlandaise)	Étude de cohorte rétrospective nationale. Niveau 3b	107 patients GN-ANCA	Transplantation rénale	Survie greffon, récurrences, facteurs pronostiques	Survie greffon 5 ans: 85%. Survie greffon 10 ans: 70%. Récidive GN-ANCA: 14%. Perte greffon par récurrence: 5%. Facteurs réci-

			transplan- tés (1995- 2014)			dive: PR3+, délai court, ANCA+ à transplan- tation. Conclusion: Excellents résultats, réci- dives modérées, PR3+ = risque accru
Briganti et al., 2002, Réf. 183, Australie	Évaluer risque perte greffon par récidive GN	Étude de co- horte rétros- pective (re- gistre AN- ZDATA). Ni- veau 3b	1,505 pa- tients transplan- tés pour GN (dont VAA)	Transplantation rénale	Perte greffon par récurrence se- lon type GN	Récidive GN globale: 8.4% à 10 ans. Perte greffon par récurrence: 3.6% à 10 ans. VAA spécifiquement: récurrence ~10%, perte greffon ~5%. Facteurs risque: type GN, donneur vivant, jeune âge. Conclusion: Récurrence GN = cause minoritaire perte greffon, VAA = risque modéré
El-Husseini et al., 2018, Réf. 184, USA	Évaluer devenir transplantation chez patients vas- cularite petits vaisseaux (base nationale)	Étude de co- horte rétros- pective (re- gistre UNOS). Niveau 3b	1,212 pa- tients vas- cularite pe- tits vais- seaux transplan- tés (2000- 2014) vs contrôles	Transplantation rénale	Survie greffon, survie patient, rejet	Survie greffon 5 ans: vascularite 80% vs con- trôles 82% (p=NS). Survie patient 5 ans: vas- cularite 89% vs contrôles 91% (p=NS). Rejet aigu: similaire. Conclusion: Résultats trans- plantation vascularites comparables à popu- lation générale
Little et al., 2009, Réf. 185, UK/Ir- lande	Déterminer quand transplan- tation est sûre dans vascularite systémique	Étude de co- horte rétros- pective multi- centrique. Ni- veau 3b	107 pa- tients vas- cularite systémique transplan- tés	Analyse timing transplantation et récurrences	Récurrences se- lon délai rémis- sion-transplan- tation	Récurrence globale: 14%. Délai rémission 12 mois: récurrence 30% vs ≥12 mois 10% (p=0.02). ANCA+ à transplantation: récurrence 25% vs ANCA- 8% (p=0.04). Conclusion: At- tendre ≥12 mois rémission et ANCA- réduit risque récurrence
Binda et al., 2021, Réf. 186, Italie	Revue sur VAA et transplantation rénale	Revue narra- tive. Niveau 5	Patients VAA candi- dats ou re- ceveurs transplan- tation	Synthèse litté- rature trans- plantation VAA	État de l'art transplantation VAA	Timing optimal: ≥12 mois rémis- sion. ANCA: négatifs préférables mais pas contre-indication absolue si positifs. IS post- transplantation: standard, pas de protocole spécifique VAA. Récurrences: 10-20%, majori- tairement traitables. Surveillance: ANCA, créatinine, sédiment urinaire. Conclu- sion: Transplantation = option excellente pour VAA-IRCT

Nachman et al., 1999, Réf. 187, International	Analyse poolée récurrence VAA après transplantation	Analyse poolée études observationnelles. Niveau 2b	127 patients VAA transplantés (3 cohortes)	Transplantation rénale	Récidives, facteurs risque	Récidive: 17% (22/127). Délai médian récurrence: 31 mois. Perte greffon par récurrence: 8%. Facteurs risque: PR3+, GPA, maladie active pré-transplantation. Conclusion: Récidives modérément fréquentes, surveillance prolongée nécessaire
Geetha et al., 2017, Réf. 188, USA	Évaluer pertinence positivité ANCA au moment transplantation VAA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	57 patients VAA transplantés	Analyse récurrences selon statut ANCA à transplantation	Récidives selon ANCA+ vs ANCA-	ANCA+ à transplantation: 35% patients. Récurrence si ANCA+: 25% vs ANCA- 10% (p=0.15). Tendance: ↑ récurrence si ANCA+ mais non significatif. Conclusion: ANCA+ = facteur risque potentiel, pas contre-indication absolue, surveillance renforcée
Masset et al., 2022, Réf. 189, France	Décrire présentations rechutes VAA précoces et tardives après transplantation	Série de cas. Niveau 4	8 patients VAA avec rechute post-transplantation	Analyse caractéristiques rechutes précoces vs tardives	Présentation clinique, timing, devenir	Rechutes précoces (1 an): souvent rénales, sévères. Rechutes tardives (>1 an): souvent extra-rénales, moins sévères. Traitement: RTX efficace. Perte greffon: 1/8. Conclusion: Rechutes précoces et tardives = présentations différentes, vigilance prolongée nécessaire
Gera et al., 2007, Réf. 190, USA	Évaluer récurrence VAA après transplantation à l'ère IS moderne	Étude de cohorte rétrospective monocentrique. Niveau 3b	35 patients VAA transplantés (1996-2005)	Transplantation rénale sous IS moderne (tacrolimus, MMF)	Récidives, survie greffon	Récurrence: 17% (6/35). Délai médian récurrence: 24 mois. Perte greffon par récurrence: 3%. IS moderne: pas de ↓ claire récurrences vs historique. Conclusion: Récidives persistent malgré IS moderne, surveillance nécessaire
Choy et al., 2006, Réf. 191, Hong Kong	Revue sur récurrence GN après transplantation rénale	Revue narrative. Niveau 5	Patients transplantés pour GN (incluant VAA)	Synthèse récurrences GN post-transplantation	Taux récurrence, impact sur greffon selon type GN	VAA: récurrence 10-20%, perte greffon 5-10%. Comparaison autres GN: IgAN 30-50%, GNMP 80-100%, FSGS 30-50%. VAA: risque récurrence modéré vs autres GN. Facteurs: type ANCA, délai, activité pré-transplantation. Conclusion: VAA = risque récurrence acceptable, transplantation recommandée

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Gill et al., 2010, Réf. 193, USA	Évaluer changement de handicap après hospitalisation ou restriction d'activité chez personnes âgées	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	754 personnes âgées ≥70 ans non institutionnalisées (suivi 10 ans)	Analyse trajectoires fonctionnelles après hospitalisation ou restriction activité	Incapacité dans AVQ (activités vie quotidienne)	Hospitalisation: ↑ risque incapacité nouvelle (OR 62, IC95% 41-93). Restriction activité: ↑ risque moindre (OR 4.5). Récupération: 30% ne récupèrent pas niveau fonctionnel antérieur. Facteurs risque: âge avancé, fragilité préexistante, durée hospitalisation. Conclusion: Hospitalisation = risque majeur déclin fonctionnel chez âgés, prévention essentielle
Bloom et al., 2023, Réf. 194, USA	Évaluer association entre âge au diagnostic et caractéristiques/dommages VAA	Étude de cohorte rétrospective (registre VCRC). Niveau 3b	1,338 patients VAA (registre Vasculitis Clinical Research Consortium)	Analyse selon groupes d'âge au diagnostic	Caractéristiques maladie, dommages (VDI), mortalité	Âge ≥65 ans: ↑ atteinte rénale (68% vs 52%, p0.001), ↑ MPO+ (45% vs 28%). Dommages (VDI): ↑ avec âge (score moyen 4.2 vs 3.1, p0.001). Mortalité: ↑ avec âge (HR 2.8 pour ≥65 ans). Rechutes: ↓ chez âgés. Conclusion: Âge avancé = présentation plus sévère, plus de dommages, moins de rechutes
McGovern et al., 2020, Réf. 195, UK	Évaluer devenir long terme patients âgés avec VAA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	229 patients VAA dont 97 ≥70 ans	Analyse survie et outcomes selon âge	Survie, IRCT, rechutes, infections	Survie 5 ans ≥70 ans: 55% vs 70 ans 85% (p0.001). IRCT: similaire entre groupes. Rechutes: ↓ chez ≥70 ans (25% vs 40%, p=0.02). Infections sévères: ↑ chez ≥70 ans (35% vs 18%, p=0.003). Causes décès âgés: infections 40%, cardiovasculaire 25%. Conclusion: Mortalité ↑ chez âgés, surtout par infections, rechutes moins fréquentes
Henriquez et al., 2020, Réf. 196, France	Évaluer force de préhension comme marqueur comorbidité dans vascularites nécrosantes	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	156 patients vascularites nécrosantes systémiques (dont VAA)	Mesure force préhension (handgrip)	Fractures, EI sévères, mortalité selon force préhension	Force préhension basse: associée à ↑ fractures (HR 3.2, p=0.01), ↑ EI sévères (HR 2.1, p=0.02), ↑ mortalité (HR 2.5, p=0.03). Marqueur fragilité: indépendant de l'âge. Conclusion: Force préhension = marqueur simple de fragilité prédisant complications, utile pour stratification risque

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Little et al., 2010, Réf. 197, Europe (EUVAS)	Évaluer contribution relative EI et vascularite active à mortalité précoce VAA	Étude de cohorte prospective (essais EUVAS). Niveau 2b	535 patients VAA (4 essais EUVAS)	Analyse causes mortalité première année	Mortalité, causes décès (EI vs vascularite active)	Mortalité 1 an: 11%. Causes décès: infections 48%, vascularite active 19%, cardiovasculaire 14%. Première année: EI > vascularite active comme cause décès. Facteurs mortalité: âge, DFGe bas, leucopénie. Conclusion: Mortalité précoce surtout par EI (infections), optimiser balance efficacité/toxicité traitement
Timlin et al., 2015, Réf. 198, USA	Évaluer RTX pour induction rémission chez patients âgés VAA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	32 patients VAA ≥65 ans traités par RTX induction	RTX induction (375 mg/m ² × 4 ou 1g × 2)	Rémission, EI, comparaison avec patients plus jeunes	Rémission: 91% (similaire aux jeunes). EI: infections 25% (similaire aux jeunes). Mortalité: 9% à 1 an. Conclusion: RTX efficace et toléré chez âgés, alternative au CYC
Thietart et al., 2022, Réf. 199, France	Évaluer RTX pour induction et maintenance chez patients ≥75 ans VAA	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	140 patients VAA ≥75 ans traités par RTX	RTX induction et/ou maintenance	Rémission, rechutes, survie, EI	Rémission: 85% à 6 mois. Survie 2 ans: 70%. Rechutes: 15% (faible). Infections sévères: 30%. Hypogammaglobulinémie: 40%. Mortalité: infections 45% des décès. Conclusion: RTX efficace chez ≥75 ans mais mortalité élevée surtout infectieuse, surveillance rapprochée nécessaire
Pagnoux et al., 2015, Réf. 200, France (COR-TAGE)	Évaluer traitement vascularites nécrosantes chez patients ≥65 ans	ECR multicentrique, ouvert. Niveau 1b	104 patients vascularites nécrosantes ≥65 ans (GPA, PAM, GEPA, PAN)	CYC dose fixe (500 mg J1, J15, J29 puis /3 sem × 6) + GC dose réduite vs CYC standard + GC standard	Primaire: rémission + EI sévères. Secondaires: survie, rechutes	Rémission: dose réduite 80% vs standard 88% (p=NS). EI sévères: dose réduite 59% vs standard 75% (p=0.08). Infections sévères: dose réduite 29% vs standard 35%. Mortalité 1 an: 17% (les deux groupes). Conclusion: Schéma réduit CYC + GC = efficacité similaire avec tendance ↓ EI chez âgés
Puéchal et al., 2019, Réf. 202, France	Évaluer RTX pour induction et maintenance GPA (cohorte monocentrique)	Étude de cohorte rétrospective monocentrique. Niveau 3b	114 patients GPA traités par RTX	RTX induction (375 mg/m ² × 4 ou 1g × 2)	Rémission, rechutes, survie, EI	Rémission induction: 93%. Rechutes sous maintenance: 18% à 5 ans. Survie 5 ans: 92%. Hypogammaglobulinémie: 25%. Infections sévères: 15%. Conclusion: RTX efficace pour

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

				et/ou maintenance (500 mg-1g /6 mois)		induction et maintenance GPA, profil sécurité acceptable
Azoulay et al., 2019, Réf. 204, France	Revue sur insuffisance respiratoire aiguë chez immunodéprimés	Revue narrative. Niveau 5	Patients immunodéprimés avec insuffisance respiratoire aiguë	Synthèse étiologies, diagnostic, traitement	État de l'art IRA chez immunodéprimés	Étiologies: infections opportunistes (PCP, CMV, Aspergillus), infections bactériennes, toxicité médicamenteuse, progression maladie sous-jacente. Diagnostic: TDM thorax, LBA précoce, biomarqueurs. Pronostic: mortalité 30-50% en réanimation. VAA: hémorragie alvéolaire, infections sous IS. Conclusion: Approche diagnostique systématique, traitement empirique large puis ciblé
Thietart et al., 2022, Réf. 207, France	Comparer risque rechute VAA selon âge	Étude de cohorte rétrospective multicentrique. Niveau 3b	stand 573 patients VAA (dont 140 ≥75 ans)	Analyse rechutes selon groupes d'âge	Rechutes, facteurs associés	Rechutes ≥75 ans: 15% vs 75 ans 35% (HR 0.45, IC95% 0.28-0.72, p0.001). Indépendant: de type ANCA, traitement, durée suivi. Hypothèses: immunosénescence, mortalité compétitive. Conclusion: Patients ≥75 ans = risque rechute significativement plus faible, implications pour durée maintenance
Merkel et al., 2021, Réf. 208, International	Évaluer sécurité long terme RTX dans GPA et PAM	Analyse pooled sécurité long terme. Niveau 2b	218 patients GPA ou PAM traités par RTX (essais RAVE et extension)	RTX (suivi jusqu'à 7 ans)	EI, infections, hypogammaglobulinémie, cancers	Infections sévères: 15/100 patients-années (stable dans le temps). Hypogammaglobulinémie 300 mg/dL: 4%. Cancers: pas d'↑ vs population générale. Mortalité: 3.5/100 patients-années. Conclusion: RTX = profil sécurité acceptable à long terme, surveillance IgG recommandée
Terrier et al., 2018, Réf. 210, France	Évaluer efficacité long terme des régimes de maintenance VAA	Étude de cohorte prospective (suivi essais MAINRITSAN). Niveau 2b	117 patients VAA des essais MAINRITSAN 1 (RTX vs AZA)	Suivi prolongé après fin maintenance	Rechutes, survie, IRCT à long terme	Suivi médian: 60 mois. Rechutes cumulées: RTX 32% vs AZA 50% (p=0.04). Rechutes après arrêt traitement: fréquentes dans les 2 groupes. Survie 5 ans: 95%. IRCT: 5%. Conclusion: Bénéfice RTX vs AZA maintenu à long terme, mais rechutes tardives fréquentes après arrêt

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Terrier et al., 2009, Réf. 212, France	Évaluer anticorps anti-MPO comme marqueur d'activité VAA	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	67 patients VAA MPO+	Suivi longitudinal titres anti-MPO	Corrélation titres ANCA avec activité maladie et rechutes	Titres anti-MPO: corrélés avec BVAS ($r=0.45$, $p<0.001$). ↑ titres: précède rechute dans 65% des cas (médiane 3 mois avant). Sensibilité ↑ ANCA pour rechute: 75%. Spécificité: 60%. Conclusion: Anti-MPO = marqueur utile d'activité, ↑ titres doit alerter sur risque rechute
Fussner et al., 2016, Réf. 214, USA	Identifier facteurs déterminant utilité clinique mesures sériées PR3-ANCA	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	156 patients VAA PR3+	Suivi longitudinal titres PR3-ANCA	Valeur prédictive ↑ ANCA pour rechute selon caractéristiques patients	↑ PR3-ANCA: VPP pour rechute 40%, VPN 80%. Utilité maximale: patients avec ATCD rechute, GPA, atteinte respiratoire. Utilité limitée: patients en première rémission, PAM. Conclusion: Surveillance PR3-ANCA utile surtout chez patients à haut risque rechute
Thai et al., 2014, Réf. 215, France	Évaluer PR3-ANCA comme marqueur de rechute GPA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	126 patients GPA PR3+	Analyse relation titres PR3-ANCA et rechutes	Valeur prédictive ANCA pour rechute	↑ PR3-ANCA: précède rechute dans 55% des cas. Sensibilité: 70%. Spécificité: 55%. VPP: 35%. VPN: 85%. Conclusion: PR3-ANCA = marqueur imparfait, VPN élevée utile pour rassurer si stable/↓
Specks et al., 2013, Réf. 217, USA (RAVE - suivi)	Évaluer efficacité régimes induction VAA (suivi RAVE)	Suivi prolongé ECR RAVE. Niveau 1b	197 patients VAA de l'essai RAVE	RTX vs CYC puis AZA, suivi 18 mois	Rémission complète soutenue, rechutes	Rémission complète soutenue M12-18: RTX 39% vs CYC/AZA 33% ($p=NS$). Rechutes M18: RTX 32% vs CYC/AZA 29% ($p=NS$). Sous-groupe rechuteurs: RTX supérieur (67% vs 42%, $p=0.01$). Conclusion: RTX et CYC/AZA équivalents globalement, RTX supérieur chez rechuteurs
Alberici et al., 2015, Réf. 218, UK	Évaluer suivi long terme patients sous RTX maintenance répété VAA	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	69 patients VAA sous RTX maintenance répété (médiane 5 perfusions)	RTX maintenance prolongé	Rechutes, EI, hypogammaglobulinémie	Rechutes sous RTX: 12% (faible). Rechutes après arrêt RTX: 40% à 2 ans. Hypogammaglobulinémie 6g/L: 45%. Infections sévères: 15%. Conclusion: RTX maintenance répété efficace mais rechutes fréquentes à l'arrêt, surveillance IgG nécessaire

PNDS Vascularites Primitives du Système Nerveux Central

Combiér et al., 2020, Réf. 219, France	Évaluer immunisation anti-rituximab dans maladies auto-immunes systémiques	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	120 patients maladies auto-immunes (dont VAA) traités par RTX	Recherche anticorps anti-RTX (HACA)	Fréquence immunisation, facteurs associés, impact clinique	Immunisation anti-RTX: 23% (maladies systémiques) vs 5% (PR). VAA spécifiquement: 20%. Facteurs risque: intervalle long entre perfusions, faibles doses. Impact: ↓ efficacité RTX, réactions perfusionnelles. Alternative: ofatumumab (anti-CD20 humanisé). Conclusion: Immunisation anti-RTX fréquente dans VAA, ofatumumab = option si échec RTX
Giaglis et al., 2023, Réf. 220, Suisse/Allemagne	Évaluer ADN mitochondrial comme indicateur inflammation active VAA	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	85 patients VAA + 40 contrôles sains	Dosage ADN mitochondrial circulant	Corrélation avec activité maladie, valeur diagnostique	ADN mitochondrial: ↑ chez VAA actifs vs rémission (p0.001) et vs contrôles (p0.001). Corrélation BVAS: r=0.52 (p0.001). AUC discrimination actif/rémission: 0.82. Conclusion: ADN mitochondrial = biomarqueur prometteur d'activité VAA, à valider prospectivement
Jonasdottir et al., 2023, Réf. 221, Suède	Évaluer pentraxine-3 comme biomarqueur VAA	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	72 patients VAA + 50 contrôles	Dosage pentraxine-3 (PTX3) sérique	Corrélation avec activité maladie, valeur pronostique	PTX3: ↑ chez VAA actifs vs rémission (p0.001). Corrélation BVAS: r=0.48 (p0.001). PTX3 élevée: associée à ↑ mortalité (HR 2.3, p=0.02). Supérieur à CRP: pour discrimination activité. Conclusion: PTX3 = biomarqueur d'activité et pronostique prometteur dans VAA
Monach et al., 2022, Réf. 222, USA	Évaluer biomarqueurs sériques d'activité dans suivi longitudinal VAA	Étude de cohorte prospective (VCRC). Niveau 2b	186 patients VAA (suivi longitudinal)	Panel biomarqueurs sériques (MMP-3, TIMP-1, CXCL13, sICAM-1, etc.)	Corrélation avec activité maladie, prédiction rechutes	MMP-3: corrélé avec BVAS (r=0.35, p0.001). CXCL13: ↑ avant rechute. Panel combiné: AUC 0.75 pour prédiction rechute. Supérieur aux ANCA seuls: pour certains patients. Conclusion: Panel biomarqueurs = complément aux ANCA pour monitoring, à valider
Moran et al., 2021, Réf. 223, Irlande	Évaluer CD163 soluble urinaire comme biomarqueur VAA	Étude de cohorte prospective. Niveau 2b	107 patients VAA avec atteinte rénale + 50 contrôles	Dosage CD163 soluble urinaire (usCD163)	Corrélation avec activité rénale, valeur diagnostique et pronostique	usCD163: ↑↑ chez VAA actifs vs rémission (p0.001). Corrélation activité rénale: r=0.65 (p0.001). AUC discrimination actif/rémission rénale: 0.91. Prédiction rechute rénale: usCD163 élevé = HR 2.8 (p=0.01). Supérieur à: protéinurie, hématurie, ANCA pour activité

						rénale. Conclusion: usCD163 = excellent biomarqueur d'activité rénale VAA, potentiel pour monitoring non-invasif
Sattui et al., 2024, Réf. 225, USA	Évaluer effets âge et fragilité sur risques IRCT, décès et infection sévère chez VAA âgés	Étude de cohorte rétrospective. Niveau 3b	2,012 patients VAA ≥65 ans (cohorte Medicare)	Analyse selon âge et indice de fragilité	IRCT, mortalité, infections sévères selon âge et fragilité	Fragilité élevée: ↑ mortalité (HR 2.4, IC95% 1.9-3.0), ↑ infections sévères (HR 1.8, IC95% 1.5-2.2). IRCT: associée à âge mais pas fragilité indépendamment. Âge ≥80 ans: ↑ mortalité (HR 1.9) vs 65-69 ans. Fragilité: meilleur prédicteur que âge seul pour EI. Conclusion: Fragilité = facteur pronostique majeur chez VAA âgés, à intégrer dans décisions thérapeutiques

Bibliographie

GPA/PAM

► Objectifs de traitement et critères de réponse

1. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* déc 2009;68(12):1827-32.
2. Monti S, Quinn KA, Christensen R, Jayne D, Langford C, Lanier GE, et al. Use and reporting of outcome measures in randomized trials for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2020;50(6):1314-25.
3. Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westman KW, Höglund P, Hagen EC, Walsh M, et al. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology.* 1 janv 2019;58(1):103-9.
4. Delvino P, Sardanelli F, Monti S, Cohen P, Puéchal X, Mouthon L, et al. Remission and Low Disease Activity in Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: Prevalence and Impact on Damage Accrual. *Arthritis Care Res.* mai 2023;75(5):1158-65.
5. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Outcomes of Nonsevere Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated With Glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* juin 2015;67(6):1629-36.
6. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, Tesar V, Balk EM, Gordon CE, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* mars 2024;105(3):447-9.
7. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* janv 2024;83(1):30-47.
8. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res.* août 2021;73(8):1088-105.
9. Gopaluni S, Flossmann O, Little MA, O'Hara P, Bekker P, Jayne D, et al. Effect of Disease Activity at Three and Six Months After Diagnosis on Long-Term Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* mai 2019;71(5):784-91.
10. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, Winkens B, Peters J, van Paassen P, et al. ANCA as a Predictor of Relapse: Useful in Patients with Renal Involvement But Not in Patients with Nonrenal Disease. *J Am Soc Nephrol.* mars 2015;26(3):537-42.
11. Casal Moura M, Specks U, Tehranian S, Sethi S, Zubidat D, Nardelli L, et al. Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement. *Clin J Am Soc Nephrol.* janv 2023;18(1):47-59.
12. McClure ME, Wason J, Gopaluni S, Tieu J, Smith RM, Jayne DR, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *JCR J Clin Rheumatol.* août 2019;25(5):217-23.

13. Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ. Serial ANCA Determinations for Monitoring Disease Activity in Patients With ANCA-Associated Vasculitis: Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* janv 2006;47(1):15-23.
14. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology.* 1 janv 2012;51(1):100-9.
15. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol.* juill 2016;68(7):1700-10.
16. van Dam LS, Dirikgil E, Bredewold EW, Ray A, Bakker JA, van Kooten C, et al. PR3-ANCAs predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrol Dial Transplant.* 23 juill 2021;36(8):1408-17.
17. Thompson GE, Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Snyder MR, et al. Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3 in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* 3 sept 2020;11:2053.
18. Franssen CF, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Limburg PC, Tiebosch A, et al. Determinants of renal outcome in anti-myeloperoxidase-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* oct 1998;9(10):1915-23.
19. Oristrell J, Loureiro-Amigo J, Solans R, Valenzuela MP, Monsálvez V, Segarra A, et al. Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns. *Clin Exp Immunol.* 13 janv 2021;203(2):209-18.
20. Aljuhani M, Makati D, Hoff A, Thompson J, Pellegrino B, Shawwa K, et al. Antibody subtypes and titers predict clinical outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* mai 2021;41(5):965-72.
21. Samoreau C, Piccoli GB, Martin C, Gatault P, Vinatier E, Bridoux F, et al. Association between kinetic of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), renal survival and relapse risk in ANCA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 4 mai 2023;38(5):1192-203.
22. McDermott G, Fu X, Cook C, Ahola C, Doliner B, Hanberg J, et al. The effect of achieving serological remission on subsequent risk of relapse, end-stage renal disease and mortality in ANCA-associated vasculitis: a target trial emulation study. *Ann Rheum Dis.* oct 2022;81(10):1438-44.
23. Boud'hors C, Riou J, Fage N, Samoreau C, Desouche A, Gatault P, et al. Adding 6-month parameters for the prediction of kidney prognosis in ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Kidney J.* 30 nov 2023;16(12):2530-41.
24. Chen TK, Murakami C, Manno RL, Geetha D. Hematuria duration does not predict kidney function at 1 year in ANCA-associated glomerulonephritis. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2014;44(2):198-201.
25. Oomatia A, Moran SM, Kennedy C, Sequeira R, Hamour S, Burns A, et al. Prolonged Duration of Renal Recovery Following ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2016;43(2):112-9.
26. Lv L, Chang DY, Li ZY, Chen M, Hu Z, Zhao MH. Persistent hematuria in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis during clinical remission: chronic glomerular lesion or low-grade active renal vasculitis? *BMC Nephrol.* déc 2017;18(1):354.
27. Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, Glowacki F, Azar R, Hatron PY, et al. Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Am J Nephrol.* 2019;49(6):479-86.

28. Rhee RL, Davis JC, Ding L, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, et al. The Utility of Urinalysis in Determining the Risk of Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2018;13(2):251-7.
29. Benichou N, Charles P, Terrier B, Jones RB, Hiemstra T, Mouthon L, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int.* juin 2023;103(6):1144-55.
30. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* janv 2015;74(1):177-84.
31. de Joode AAE, Sanders JSF, Stegeman CA. Renal Survival in Proteinase 3 and Myeloperoxidase ANCA-Associated Systemic Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* oct 2013;8(10):1709-17.
32. Chapman GB, Farrah TE, Chapman FA, Pugh D, Bellamy COC, Lahiri R, et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 5 mai 2022;61(5):1966-74.
33. Brilland B, Boud'hors C, Copin MC, Jourdain P, Henry N, Wacrenier S, et al. Assessment of Renal Risk Score and Histopathological Classification for Prediction of End-Stage Kidney Disease and Factors Associated With Change in eGFR After ANCA-Glomerulonephritis Diagnosis. *Front Immunol.* 22 mars 2022;13:834878.
34. Lepeyre F, Royal V, Lavoie PL, Bollée G, Gougeon F, Beauchemin S, et al. Estimating the Change in Renal Function During the First Year of Therapy in ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* avr 2019;4(4):594-602.
35. Zaworski J, Gnemmi V, Bataille P, Hachulla E, Glowacki F, Gibier JB, et al. Early Renal Recovery after the First Flare of Pauci-Immune Glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2022;53(1):59-68.
36. Lee T, Gasim A, Derebail VK, Chung Y, McGregor JG, Lionaki S, et al. Predictors of Treatment Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis with Severe Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* mai 2014;9(5):905-13.
37. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Chances of Renal Recovery for Dialysis-Dependent ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* juill 2007;18(7):2189-97.

► **Place du rituximab, du cyclophosphamide, et de la combinaison rituximab/cyclophosphamide au cours de la GPA et PAM**

38. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):221-32.
39. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum.* avr 2010;62(4):1186-97.
40. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Bienvenu B, et al. Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev.* févr 2014;13(2):197-205.
41. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Bienvenu B, et al. Mononeuritis multiplex predicts the need for immunosuppressive or immunomodulatory drugs for EGPA, PAN and MPA patients without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev.* sept 2014;13(9):945-53.
42. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémeneur T, Néel A, Agard C, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor

- Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* nov 2017;69(11):2175-86.
43. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* sept 2020;79(9):1243-9.
 44. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* janv 2024;83(1):30-47.
 45. Puéchal X, Iudici M, Perrodeau E, Bonnotte B, Lifermann F, Le Gallou T, et al. Rituximab vs Cyclophosphamide Induction Therapy for Patients With Granulomatosis With Polyangiitis. *JAMA Netw Open.* 28 nov 2022;5(11):e2243799.
 46. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* juin 2016;75(6):1166-9.
 47. Brogan P, Yeung RSM, Cleary G, Rangaraj S, Kasapcopur O, Hersh AO, et al. Phase IIA Global Study Evaluating Rituximab for the Treatment of Pediatric Patients With Granulomatosis With Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* janv 2022;74(1):124-33.
 48. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, Tesar V, Rovin BH. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* mars 2024;105(3):S71-116.
 49. Puéchal X, Cottin V, Faguer S, Guillevin L, Jourde-Chiche N, Karras A, et al. French Vasculitis Study Group recommendations for the management of COVID-19 vaccination and prophylaxis in patients with systemic vasculitis. *Presse Médicale.* mars 2022;51(1):104107.
 50. Bénard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, Durand M, Charles P, Puéchal X, et al. Comparison of Two Rituximab Induction Regimens for Antineutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *ACR Open Rheumatol.* juill 2021;3(7):484-94.
 51. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis.* mars 2012;71(3):327-33.
 52. Durel CA, Hot A, Trefond L, Aumaitre O, Pugnet G, Samson M, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology.* 1 sept 2019;58(9):1565-73.
 53. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, Zand L, Sethi S, Borah BJ, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* nov 2020;31(11):2688-704.
 54. Morel P, Karras A, Porcher R, Belenfant X, Audard V, Rafat C, et al. Management of severe renal disease in anti-neutrophil-cytoplasmic-antibody-associated vasculitis: the place of rituximab and plasma exchange? *Rheumatology.* 6 oct 2022;61(10):4056-64.
 55. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):211-20.
 56. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):211-20.

57. Sorin B, Iudici M, Guerry MJ, Samson M, Bielefeld P, Maillet T, et al. Induction failure in granulomatosis with polyangiitis: a nationwide case-control study of risk factors and outcomes. *Rheumatol Oxf Engl*. 2 nov 2023;62(11):3662-71.

58. Amudala NA, Boukhilal S, Sheridan B, Langford CA, Geara A, Merkel PA, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 30 août 2022;61(9):3814-7.

► Schéma de glucocorticoïdes

59. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 13 févr 2020;382(7):622-31.

60. Nagle S, Nguyen Y, Guerry MJ, Quemeneur T, Titeca-Beauport D, Crépin T, et al. Real-life use of the PEXIVAS reduced-dose glucocorticoid regimen in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. févr 2025;84(2):319-28.

61. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1 juin 2021;325(21):2178-87.

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

63. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res*. août 2010;62(8):1166-73.

64. Merkel PA, Pagnoux C, Khalidi N. A Multicenter, Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Effects of Low-dose Glucocorticoids Compared to Stopping Glucocorticoids to Maintain Remission of Granulomatosis with Polyangiitis: The TAPIR Trial [Internet]. *ACR Meeting Abstracts*. [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/a-multicenter-randomized-controlled-trial-to-evaluate-the-effects-of-low-dose-glucocorticoids-compared-to-stopping-glucocorticoids-to-maintain-remission-of-granulomatosis-with-polyangiitis-the-tapi/>

► Indications des échanges plasmatiques et comment les utiliser

65. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. juill 2007;18(7):2180-8.

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

67. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 13 févr 2020;382(7):622-31.

68. Juneek ML, Merkel PA, Vilayur E, Wald R, Khalidi N, Jayne D, et al. Risk of Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in a Randomized Controlled Trial of Plasma Exchange and Glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol*. sept 2024;76(9):1431-8.

69. Fussner LA, Flores-Suárez LF, Cartin-Ceba R, Specks U, Cox PG, Jayne DRW, et al. Alveolar Hemorrhage in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results of an International Randomized Controlled Trial (PEXIVAS). *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2024;209(9):1141-51.

70. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 25 févr 2022;376:e064604.
71. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. oct 2021;100(4):753-79.
72. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. sept 2016;75(9):1583-94.
73. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, Tesar V, Balk EM, Gordon CE, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int*. mars 2024;105(3):447-9.
74. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. janv 2024;83(1):30-47.
75. Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, Siemieniuk RAC, Collister D, Booth M, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ*. 25 févr 2022;376:e064597.
76. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, Zand L, Sethi S, Borah BJ, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. nov 2020;31(11):2688-704.
77. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, Morel P, Titeca-Beauport D, Faguer S, et al. Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. *J Am Soc Nephrol*. mars 2022;33(3):628-37.
78. Morel P, Karras A, Porcher R, Belenfant X, Audard V, Rafat C, et al. Management of severe renal disease in anti-neutrophil-cytoplasmic-antibody-associated vasculitis: the place of rituximab and plasma exchange? *Rheumatology*. 6 oct 2022;61(10):4056-64.
79. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. avr 2023;81(4):475-92.
80. Puisse F, White-Koning M, Kamar N, Huart A, Haberer F, Blasco H, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2013;76(5):734-40.
81. McDonald V, Scully M, Mackie IJ, Manns K, Machin SJ. The Effect of Plasma Exchange on Rituximab Levels and Response to Rituximab in Patients with Acute Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). *Blood*. 16 nov 2008;112(11):2297-2297.
82. Barth D, Sanchez A, Thomsen A, Garcia A, Malachowski R, Weldon R, et al. Peripheral vascular access for therapeutic plasma exchange: A practical approach to increased utilization and selecting the most appropriate vascular access. *J Clin Apheresis*. juin 2020;35(3):178-87.

► Indication de l'avacopan

83. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Pathol*. janv 2007;170(1):52-64.
84. Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int*. janv 2013;83(1):129-37.

85. Gou SJ, Yuan J, Wang C, Zhao MH, Chen M. Alternative Complement Pathway Activation Products in Urine and Kidneys of Patients with ANCA-Associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* nov 2013;8(11):1884-91.
86. Augusto JF, Langa V, Demiselle J, Lavigne C, Brillard B, Duveau A, et al. Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. Kuwana M, éditeur. *PLOS ONE.* 8 juill 2016;11(7):e0158871.
87. Lucientes-Continente L, Fernández-Juárez G, Márquez-Tirado B, Jiménez-Villegas L, Acevedo M, Cavero T, et al. Complement alternative pathway determines disease susceptibility and severity in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int.* janv 2024;105(1):177-88.
88. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a Receptor Mediates Neutrophil Activation and ANCA-Induced Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* févr 2009;20(2):289-98.
89. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* févr 2014;25(2):225-31.
90. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* sept 2017;28(9):2756-67.
91. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* nov 2020;2(11):662-71.
92. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 18 févr 2021;384(7):599-609.
93. van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, Werkman SL, Jonker JT, Geelhoed M, et al. Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* mars 2022;7(3):624-8.
94. Gabilan C, Pfirmann P, Ribes D, Rigother C, Chauveau D, Casemayou A, et al. Avacopan as First-Line Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Steroid-Sparing Option. *Kidney Int Rep.* mai 2022;7(5):1115-8.
95. Zonozi R, Aqeel F, Le D, Cortazar FB, Thaker J, Zabala Ramirez MJ, et al. Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* juin 2024;9(6):1783-91.
96. Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA, et al. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol.* août 2023;5(8):e451-60.
97. Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, Bekker P, Zhang Y, McDowell PJ, et al. The Glucocorticoid Toxicity Index-Metabolic Domains, an abridged version of the Glucocorticoid Toxicity Index: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol.* juill 2023;5(7):e413-21.
98. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* avr 2023;8(4):860-70.
99. Chalkia A, Jayne D. ANCA-associated vasculitis—treatment standard. *Nephrol Dial Transplant.* 31 mai 2024;39(6):944-55.

► **Durée et modalités de traitement d'entretien**

100. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 6 nov 2014;371(19):1771-80.
101. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 25 déc 2008;359(26):2790-803.
102. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. août 2018;77(8):1143-9.
103. Delestre F, Charles P, Karras A, Pagnoux C, Néel A, Cohen P, et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis*. 11 janv 2024;83(2):233-41.
104. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. juill 2023;82(7):937-44.
105. Charles P, Dechartres A, Terrier B, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Reducing the initial number of rituximab maintenance-therapy infusions for ANCA-associated vasculitides: randomized-trial post-hoc analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 oct 2020;59(10):2970-5.
106. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 4 août 2020;173(3):179-87.
107. Terrier B, Charles P, Aumaitre O, Belot A, Bonnotte B, Crabol Y, et al. ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse Médicale*. oct 2020;49(3):104031.
108. McClure ME, Zhu Y, Smith RM, Gopaluni S, Tieu J, Pope T, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatol Oxf Engl*. 2 mars 2021;60(3):1491-501.
109. Charles P, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. mars 2014;53(3):532-9.
110. Zonozi R, Cortazar FB, Jeyabalan A, Sauvage G, Nithagon P, Huizenga NR, et al. Maintenance of remission of ANCA vasculitis by rituximab based on B cell repopulation versus serological flare: a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 15 févr 2024;83(3):351-9.
111. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. janv 2024;83(1):30-47.

GEPA

► **Objectifs de traitement et critères de réponse**

112. Hellmich B, Holle J, Moosig F. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis: Update zu Klassifikation und Management. *Z Für Rheumatol*. mai 2022;81(4):286-99.

113. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* sept 2015;26(7):545-53.
114. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* mars 2009;68(3):310-7.
115. Skov IR, Madsen H, Andersen JH, Pottegård A, Davidsen JR. Trends and predictors of specialist assessments in oral corticosteroid treated asthma among young adults. *ERJ Open Res.* juill 2022;8(3):00142-2022.
116. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* juin 2023;19(6):378-93.

► **Traitement d'induction et place des glucocorticoïdes, du cyclophosphamide et du rituximab**

117. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* janv 1996;75(1):17-28.
118. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* juin 2013;43:60-9.
119. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Lifermann F, Geffray L, Quémeneur T, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 déc 2019;58(12):2107-16.
120. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémeneur T, Néel A, Agard C, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg–Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* nov 2017;69(11):2175-86.
121. Terrier B, Pugnet G, de Moreuil C, Bonnotte B, Benhamou Y, Chauveau D, et al. Rituximab Versus Conventional Therapy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* sept 2025;178(9):1249-57.
122. Dutertre M, Pugnet G. Long-term Efficacy of Remission-induction Regimens for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis [Internet]. *ACR Meeting Abstracts.* [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-efficacy-of-remission-induction-regimens-for-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis/>

► **Place de biothérapie anti-IL-5/IL-5R et des autres biothérapies de l'asthme**

123. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. *Rev Mal Respir.* déc 2021;38(10):1048-83.
124. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 18 mai 2017;376(20):1921-32.

125. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* févr 2022;74(2):295-306.
126. Liu MC, Bel EH, Kornmann O, Moore WC, Kaneko N, Smith SG, et al. Health outcomes after stopping long-term mepolizumab in severe eosinophilic asthma: COMET. *ERJ Open Res.* janv 2022;8(1):00419-2021.
127. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 7 mars 2024;390(10):911-21.
128. Cottu A, Groh M, Desaintjean C, Marchand-Adam S, Guillevin L, Puechal X, et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* déc 2023;82(12):1580-6.
129. Molina B, Padoan R, Urban ML, Novikov P, Caminati M, Taillé C, et al. Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study. *Ann Rheum Dis.* déc 2023;82(12):1587-93.
130. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* oct 2021;9(10):1141-53.
131. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet.* nov 2019;394(10209):1638-50.
132. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert AM, Groh M, et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* mars 2021;73(3):498-503.
133. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 13 mai 2021;384(19):1800-9.

► Place de la chirurgie dans les atteintes rhinosinusiennes dans la GEPA

134. Bhat AM, Heiland LD, Nguyen SA, Rath VK, Schlosser RJ, Soler ZM. Topical steroids for chronic rhinosinusitis without nasal polyps: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* sept 2024;14(9):1477-87.
135. Staricha KL, Ali HM, Stokken JK. State of the Art Medical Management of Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy.* mars 2023;37(2):153-61.
136. D'Onofrio M, La Prova D, Galdiero MR, Cantone E, Tremante E, Mascolo M, et al. Early Ear, Nose and Throat Manifestations in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Results from Our Cohort Group and Literature Review. *J Clin Med.* 7 nov 2023;12(22):6967.
137. Hellings PW, Alobid I, Anselmo-Lima WT, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, Caulley L, et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. *Allergy.* mai 2024;79(5):1123-33.
138. Guilleminault L, Villeneuve T, Didier A, Reber LL, Sigfried A, Serrano E, et al. Maintained effect of endoscopic sinus surgery in asthma responders to drugs targeting the IL5 pathway with persistent nasal polyposis. *Allergy.* nov 2023;78(11):3031-4.

139. Bhat AM, Heiland LD, Nguyen SA, Rathi VK, Schlosser RJ, Soler ZM. Topical steroids for chronic rhinosinusitis without nasal polyps: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 24 mai 2024;
140. Staricha KL, Ali HM, Stokken JK. State of the Art Medical Management of Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. mars 2023;37(2):153-61.

Néphroprotection

141. Benichou N, Charles P, Terrier B, Jones RB, Hiemstra T, Mouthon L, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. juin 2023;103(6):1144-55.
142. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 6 oct 2017;12(10):1680-91.
143. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 2010;21(10):1628-36.
144. Bate S, McGovern D, Costigliolo F, Tan PG, Kratky V, Scott J, et al. The Improved Kidney Risk Score in ANCA-Associated Vasculitis for Clinical Practice and Trials. *J Am Soc Nephrol*. mars 2024;35(3):335-46.
145. Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, Faurschou M, Flossmann O, Hauser T, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 30 juin 2023;38(7):1655-65.
146. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc
147. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int*. avr 2024;105(4):684-701.
148. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA*. 12 janv 2016;315(2):164.
149. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. juin 2020;75(6):1334-57.
150. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 16 sept 2021;385(12):1067-77.
151. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, Kelly JT. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Kidney and Transplant Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 24 juin 2021 [cité 21 janv 2026];2021(6). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010070.pub3>
152. Réduction de l'apport en sodium [Internet]. [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sodium-reduction>
153. Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *J Am Soc Nephrol JASN*. août 2020;31(8):1667-79.

154. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 oct 2020;10(10):CD001892.
155. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2016;
156. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet Lond Engl.* 28 juin 1997;349(9069):1857-63.
157. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 20 sept 2001;345(12):861-9.
158. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 20 sept 2001;345(12):851-60.
159. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet.* janv 2019;393(10166):31-9.
160. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* déc 2020;17(12):761-72.
161. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 13 juin 2019;380(24):2295-306.
162. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 8 oct 2020;383(15):1436-46.
163. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 12 janv 2023;388(2):117-27.

Recommandations chez les patients avec insuffisance rénale chronique terminale

164. Tang W, Bose B, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville N, et al. The Outcomes of Patients with ESRD and ANCA-Associated Vasculitis in Australia and New Zealand. *Clin J Am Soc Nephrol.* mai 2013;8(5):773-80.
165. Romeu M, Couchoud C, Delarozière JC, Burtsey S, Chiche L, Harlé JR, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM Int J Med.* 1 juill 2014;107(7):545-55.
166. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D, Aasarød K, De Meester J, Ekstrand A, et al. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis.* oct 2015;66(4):613-20.
167. Kauffmann M, Bobot M, Robert T, Burtsey S, Couvrat-Desvergnès G, Lavainne F, et al. Disease Activity and Adverse Events in Patients with ANCA-Associated Vasculitides Undergoing Long-Term Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* nov 2021;16(11):1665-75.
168. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Charles Jennette J, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int.* sept 2009;76(6):644-51.

169. Weidanz F, Day CJ, Hewins P, Savage CO, Harper L. Recurrences and Infections During Continuous Immunosuppressive Therapy After Beginning Dialysis in ANCA-Associated Vasculitis. *Am J Kidney Dis.* juill 2007;50(1):36-46.
170. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, Tesar V, Balk EM, Gordon CE, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* mars 2024;105(3):447-9.
171. Lee T, Gasim A, Derebail VK, Chung Y, McGregor JG, Lionaki S, et al. Predictors of Treatment Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis with Severe Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* mai 2014;9(5):905-13.
172. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* janv 2024;83(1):30-47.
173. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res.* août 2021;73(8):1088-105.
174. Mendel A, Ennis D, Go E, Bakowsky V, Baldwin C, Benseler SM, et al. CanVasc Consensus Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitis: 2020 Update. *J Rheumatol.* avr 2021;48(4):555-66.
175. Terrier B, Charles P, Aumaître O, Belot A, Bonnotte B, Crabol Y, et al. ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse Médicale.* oct 2020;49(3):104031.
176. Wallace ZS, Wallwork R, Zhang Y, Lu N, Cortazar F, Niles JL, et al. Improved survival with renal transplantation for end-stage renal disease due to granulomatosis with polyangiitis: data from the United States Renal Data System. *Ann Rheum Dis.* sept 2018;77(9):1333-8.
177. Moroni G, Torri A, Gallelli B, Quaglini S, Pozzi C, Banfi G, et al. The Long-Term Prognosis of Renal Transplant in Patients With Systemic Vasculitis. *Am J Transplant.* sept 2007;7(9):2133-9.
178. Marco H, Mirapeix E, Arcos E, Comas J, Ara J, Gil-Vernet S, et al. Long-term outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis after renal transplantation. *Clin Transplant.* mai 2013;27(3):338-47.
179. Shen J, Gill J, Shangguan M, Sampaio MS, Bunnapradist S. Outcomes of renal transplantation in recipients with Wegener's granulomatosis. *Clin Transplant.* mai 2011;25(3):380-7.
180. Geetha D, Eirin A, True K, Valentina Irazabal M, Specks U, Seo P, et al. Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Multicenter Experience. *Transplantation.* 27 juin 2011;91(12):1370-5.
181. Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* juill 1998;9(7):1258-63.
182. Göçeroğlu A, Rahmattulla C, Berden AE, Reinders MEJ, Wolterbeek R, Steenbergen EJ, et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation.* avr 2016;100(4):916-24.
183. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of Renal Allograft Loss from Recurrent Glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 11 juill 2002;347(2):103-9.

184. El-Husseini A, Saleh S, Hamad O, Mei X, Castellanos AL, Davenport DL, et al. Outcome of Patients With Small Vessel Vasculitis After Renal Transplantation: National Database Analysis. *Transplant Direct*. mars 2018;4(3):e350.
185. Little MA, Hassan B, Jacques S, Game D, Salisbury E, Courtney AE, et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrol Dial Transplant*. 1 oct 2009;24(10):3219-25.
186. Binda V, Favi E, Calatroni M, Moroni G. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Kidney Transplantation. *Medicina (Mex)*. 3 déc 2021;57(12):1325.
187. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, Hogan SL, Satterly KK, Jennette JC, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int*. oct 1999;56(4):1544-50.
188. Geetha D, Lee SM, Shah S, Rahman HM. Relevance of ANCA positivity at the time of renal transplantation in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol*. févr 2017;30(1):147-53.
189. Masset C, Kandel-Aznar C, Dantal J, Giral M, Hourmant M, Blancho G, et al. Early and late ANCA vasculitis relapses after kidney transplantation may have different presentations. *Clin Kidney J*. 29 avr 2022;15(5):1021-3.
190. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int*. juin 2007;71(12):1296-301.
191. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. nov 2006;6(11):2535-42.

Recommandations sur la prise en charge chez la personne âgée de plus de 75 ans

192. [prevenir_la_dependance_iatrogene_liee_a_lhospitalisation_chez_les_personnes_agees_-_fiche_points_cles.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/prevenir_la_dependance_iatrogene_liee_a_lhospitalisation_chez_les_personnes_agees_-_fiche_points_cles.pdf) [Internet]. [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/prevenir_la_dependance_iatrogene_liee_a_lhospitalisation_chez_les_personnes_agees_-_fiche_points_cles.pdf
193. Gill TM, Allore HG, Gahbauer EA, Murphy TE. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA*. 3 nov 2010;304(17):1919-28.
194. Bloom JL, Pickett-Nairn K, Silveira L, Fuhlbrigge RC, Cuthbertson D, Akuthota P, et al. The Association Between Age at Diagnosis and Disease Characteristics and Damage in Patients With ANCA-ASSOCIATED Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. déc 2023;75(12):2216-27.
195. McGovern D, Williams SP, Parsons K, Farrah TE, Gallacher PJ, Miller-Hodges E, et al. Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 1 mai 2020;59(5):1076-83.
196. Henriquez S, Dunogué B, Porcher R, Régent A, Cohen P, Berezne A, et al. Handgrip strength is a comorbidity marker in systemic necrotizing vasculitides and predicts the risk of fracture and serious adverse events. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 sept 2020;59(9):2581-90.
197. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. juin 2010;69(6):1036-43.
198. Timlin H, Lee SM, Manno RL, Seo P, Geetha D. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. août 2015;45(1):67-9.

199. Thietart S, Karras A, Augusto JF, Philipponnet C, Carron PL, Delbrel X, et al. Evaluation of Rituximab for Induction and Maintenance Therapy in Patients 75 Years and Older With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA Netw Open*. 8 juill 2022;5(7):e2220925.
200. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, et al. Treatment of Systemic Necrotizing Vasculitides in Patients Aged Sixty-Five Years or Older: Results of a Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial of Corticosteroid and Cyclophosphamide-Based Induction Therapy. *Arthritis Rheumatol*. avr 2015;67(4):1117-27.
201. Terrier B, Charles P, Aumaître O, Belot A, Bonnotte B, Crabol Y, et al. ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse Médicale*. oct 2020;49(3):104031.
202. Puéchal X, Iudici M, Calich AL, Vivot A, Terrier B, Régent A, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: a single-centre cohort study on 114 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 mars 2019;58(3):401-9.
203. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. sept 2020;79(9):1243-9.
204. Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A, Lemiale V. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *Lancet Respir Med*. févr 2019;7(2):173-86.
205. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1 juin 2021;325(21):2178-87.
206. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 13 févr 2020;382(7):622-31.
207. Thietart S, Beinse G, Smets P, Karras A, Philipponnet C, Augusto JF, et al. Patients of 75 years and over with ANCA-associated vasculitis have a lower relapse risk than younger patients: A multicentre cohort study. *J Intern Med*. mars 2022;291(3):350-63.
208. Merkel PA, Niles JL, Mertz LE, Lehane PB, Pordeli P, Erblang F. Long-Term Safety of Rituximab in Granulomatosis With Polyangiitis and in Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Care Res*. sept 2021;73(9):1372-8.

Recommandations sur la place des biomarqueurs dans le suivi des VAA

209. Benichou N, Charles P, Terrier B, Jones RB, Hiemstra T, Mouthon L, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. juin 2023;103(6):1144-55.
210. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. août 2018;77(8):1150-6.
211. McDermott G, Fu X, Cook C, Ahola C, Doliner B, Hanberg J, et al. The effect of achieving serological remission on subsequent risk of relapse, end-stage renal disease and mortality in ANCA-associated vasculitis: a target trial emulation study. *Ann Rheum Dis*. oct 2022;81(10):1438-45.

212. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Ghillani P, Amoura Z, Deray G, et al. Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. oct 2009;68(10):1564-71.
213. Casal Moura M, Specks U, Tehranian S, Sethi S, Zubidat D, Nardelli L, et al. Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement. *Clin J Am Soc Nephrol*. janv 2023;18(1):47-59.
214. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol*. juill 2016;68(7):1700-10.
215. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev*. mars 2014;13(3):313-8.
216. McClure ME, Wason J, Gopaluni S, Tieu J, Smith RM, Jayne DR, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. août 2019;25(5):217-23.
217. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. août 2013;369(5):417-27.
218. Alberici F, Smith RM, Jones RB, Roberts DM, Willcocks LC, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2015;54(7):1153-60.
219. Combier A, Nocturne G, Henry J, Belkhir R, Pavy S, Le Tiec C, et al. Immunization to rituximab is more frequent in systemic autoimmune diseases than in rheumatoid arthritis: ofatumumab as alternative therapy. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 juin 2020;59(6):1347-54.
220. Giaglis S, Daoudlarian D, Thiel J, Rizzi M, Kyburz D, Venhoff N, et al. Mitochondrial DNA: a novel indicator of active inflammation in ANCA-associated vasculitides. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 août 2023;62(8):2930-7.
221. Jonasdottir AD, Antovic A, Qureshi AR, Nordin A, Malmström V, Gunnarsson I, et al. Pentraxin-3 - a potential biomarker in ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol*. mai 2023;52(3):293-301.
222. Monach PA, Warner RL, Lew R, Tómasson G, Specks U, Stone JH, et al. Serum Biomarkers of Disease Activity in Longitudinal Assessment of Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. févr 2022;4(2):168-76.
223. Moran SM, Scott J, Clarkson MR, Conlon N, Dunne J, Griffin MD, et al. The Clinical Application of Urine Soluble CD163 in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2021;32(11):2920-32.

Transition

224. Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Truchetet ME, Romier M, Hérasse M, Maillard H, et al. La transition de la pédiatrie à l'âge adulte : recommandations de prise en charge de la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI2R. *Rev Médecine Interne*. sept 2021;42(9):633-8.

Vulnérabilité

225. Sattui SE, Jiang B, Fu X, Cook C, Srivatsan S, Williams ZK, et al. The effects of age and frailty on the risks of end-stage renal disease, death, and severe infection in older adults with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* nov 2024;6(11):e771-9.