

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)

Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à l'actualisation du PNDS « Vascularites associées aux ANCA »	4
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients	7
Abréviations	8
Synthèse à destination du médecin traitant	10
Évaluation initiale	10
Prise en charge thérapeutique	11
Suivi	12
1. Introduction	13
1.1 Définition et classifications	13
1.2 Épidémiologie	15
1.3 Facteurs étiologiques	15
1.3.1 Prédisposition génétique	15
1.3.2 Facteurs favorisants	16
1.3.3 Physiopathologie	16
1.4 Évolution et pronostic	18
1.4.1 Granulomatose avec polyangéite	18
1.4.2 Polyangéite microscopique	20
1.4.3 Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	20
1.5 Traitements	20
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	21
3. Evaluation initiale	22
3.1 Objectifs	22
3.2 Professionnels impliqués	22
3.3 Démarche diagnostique et évaluation de la gravité	22
3.3.1 Examens cliniques et paracliniques	22
3.3.2 Confirmation du diagnostic	26
3.3.3 Diagnostics différentiels des vascularites associées aux ANCA	26
3.3.4 Appréciation de la gravité de la maladie	28
4. Prise en charge thérapeutique	29
4.1 Objectifs	29
4.2 Professionnels impliqués	29
4.3 Éducation thérapeutique du patient	29
4.4 Rôle des associations de patients	35
4.5 Traitements pharmacologiques	36
4.5.1 Recommandations sur la prise en charge de la GPA/PAM	39
4.5.1.1 Objectifs de traitement et critères de réponse	39
4.5.1.2 Place du rituximab, du cyclophosphamide, et de la combinaison rituximab/cyclophosphamide au cours de la GPA et PAM	42
4.5.1.3 Schéma de glucocorticoïdes	46
4.5.1.4 Indications des échanges plasmatiques et comment les utiliser	49
4.5.1.5 Indication de l'avacopan	52
4.5.1.6 Durée et modalités de traitement d'entretien	54
4.5.2 Recommandations sur la prise en charge de la GEPA	57
4.5.2.1 Objectifs de traitement et critères de réponse	57

4.5.2.2	Traitement d'induction et place des glucocorticoïdes, du cyclophosphamide et du rituximab	60
4.5.2.3	Place de biothérapie anti-IL-5/IL-5R et des autres biothérapies de l'asthme.....	62
4.5.2.4	Place de la chirurgie dans les atteintes rhinosinusiennes dans la GEPA.....	65
4.6	Recommandations sur la néphroprotection	68
4.7	Recommandations chez les patients avec insuffisance rénale chronique terminale...	72
4.8	Recommandations sur la prise en charge chez la personne âgée de plus de 75 ans..	75
4.9	Recommandations sur la place des biomarqueurs dans le suivi des VAA	78
5.	Suivi	82
5.1	Objectifs	82
5.2	Professionnels impliqués	82
5.3	Rythme et contenu du suivi	83
5.3.1	Traitement d'induction	83
5.3.2	Traitement d'entretien et suivi au long cours.....	84
5.3.3	Dépistage des effets indésirables tardifs des traitements	85
5.3.4	Aspect socio-professionnel, scolaire et renouvellement d'ALD.....	86
6.	Grossesse	87
7.	Particularités pédiatriques	88
8.	Transition.....	89
9.	Vulnérabilité	90
10.	Activité physique adaptée.....	92
	Annexe 1 - Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI ² R.....	94
	Annexe 2 - Médicaments pouvant être associé à la survenue de vascularite.....	95
	Annexe 3 – Score d'activité des vascularites – Birmingham Vasculitis Activity Score version 2003.....	96
	Annexe 4 – Score de séquelles – Vasculitis Damage Index	97
	BIBLIOGRAPHIE.....	98
	GPA/PAM	98
	GEPA	106
	Néphroprotection	108
	Recommandations chez les patients avec insuffisance rénale chronique terminale.....	109
	Recommandations sur la prise en charge chez la personne âgée de plus de 75 ans	111
	Recommandations sur la place des biomarqueurs dans le suivi des VAA.....	112
	Transition.....	113
	Vulnérabilité	114

Liste des personnes ayant collaboré à l'actualisation 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.

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

Informations destinées aux professionnels de santé

GFEV – Groupe Français d’Etude des Vascularites, www.vascularites.org
FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
Orphanet, www.orpha.net
Respifil – Filière de santé des maladies respiratoires rares, www.respifil.fr
SNFMI – Société Nationale Française de Médecine Interne, www.snfmi.org
SFR – Société Française de Rhumatologie, sfr.larhumatologie.fr
SFD – Société Française de Dermatologie, www.sfdermato.org
SPLF – Société de Pneumologie de Langue Française, splf.fr
SFNDT – Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, www.sfndt.org
Centre de référence des maladies pulmonaires rares, www.maladies-pulmonaires-rares.fr
SOFREMIP – Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires Pédiatriques, www.sofremip.sfpediatrie.com
CRI – Club Rhumatismes et Inflammation, www.cri-net.com
EUVAS – European Vasculitis Study Group, www.vasculitis.org
FAIRVASC, [FAIRVASC – building registry interoperability to inform clinical care](http://FAIRVASC-building-registry interoperability to inform clinical care)
VCRC – Vasculitis Clinical Research Consortium, www.rarediseasesnetwork.org/cms/vcrc
CanVasc – Site web du Groupe Canadien de Recherche sur les Vascularites, www.canvasc.ca
Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (www.lecrat.fr)

Informations destinées aux patients

GFEV – Groupe Français d’Etude des Vascularites, www.vascularites.org
Association France Vascularites, www.association-vascularites.org
Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org
EURORDIS – Fédération d’associations de malades et d’individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org
FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org
FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr
Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org
Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>
Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>
Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>
Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30
AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs, www.association-afvd.com

Abréviations

ACR	American College of Rheumatology
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT	Alanine Amino-Transférase
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
APA	Activité Physique Adaptée
ARA2	Antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2
ASAT	Aspartate Amino-Transférase
AVC	Accident vasculaire cérébral
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
BVAS-WG	Birmingham Vasculitis Activity Score – Wegener's granulomatosis
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPK	Créatine Phospho-Kinase
CRP	C Reactive Protein (protéine C-réactive)
CYC	Cyclophosphamide
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
ECBU	Examen cytbactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Électroencéphalogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMG	Électromyogramme
EPP	Électrophorèse des protéines plasmatiques
ETP	Education thérapeutique du patient
EUVAS	European vasculitis study group
FFS	Five factor score
GB	Globules blancs
GEPA	Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite
GFEV	Groupe Français d'Etude des Vascularites
GGT (γGT)	Gamma Glutamyl-Transférase
GR	Globules rouges
GPA	Granulomatose avec PolyAngéite (anciennement granulomatose de Wegener)
HAS	Haute Autorité de Santé
HIA	Hémorragie intra-alvéolaire
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF	Immunofluorescence

IgIV	Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux(se)
LAP	Liste des actes et prestations
LBA	Lavage bronchiolo-alvéolaire
LDH	Lactate Désydrégénase
MBG	Membrane basale glomérulaire
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MPO	Myéloperoxydase
ORL	Oto-rhino-laryngologiste ou oto-rhino-laryngologique
PAM	Polyangéite Microscopique
PAN	Périartérite noueuse
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PR3	Protéïnase 3
PTT	Protocoles thérapeutiques temporaires
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTX	Rituximab
SMR	Service médical rendu
TCA	Temps de Céphaline Activée
TDM	Tomodensitométrie (scanner)
TEP	Tomographie par émission de positons
TNF	Tumor Necrosis Factor
TP	Temps de Prothrombine
VAA	Vascularites associées aux ANCA
VCRC	Vasculitis Clinical Research Consortium
VDI	Vasculitis Damage Index
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VAA	Vascularite(s) nécrosante(s) systémique(s)

Synthèse à destination du médecin traitant

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont un groupe de maladies qui sont caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels et/ou capillaires et/ou veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble. La sténose ou l'occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose ou une prolifération intinale est la résultante de l'atteinte endothéliale, à l'origine des manifestations cliniques.

Les maladies concernées par ce PNDS sont les vascularites associées aux ANCA (VAA) : granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement granulomatose de Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (anciennement syndrome de Churg-Strauss), polyangéite microscopique (PAM).

Évaluation initiale

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

- Les centres de référence et/ou les centres de compétence FAI²R (Annexe 1) ;
- Les spécialistes impliqués selon les localisations cliniques ;
- Le médecin généraliste.

Les objectifs du bilan d'évaluation initiale sont de :

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

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

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

Le diagnostic de certitude est posé en coopération avec un centre de référence ou un centre de compétence FAI²R (Annexe 1).

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un patient atteint de VAA doit être multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou un centre de compétence et ses correspondants de différentes spécialités, avec l'aide de différentes professions paramédicales.

Les objectifs sont :

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

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

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

► Traitement des vascularites associées aux ANCA

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

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

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

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

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

► Grossesse

La prise en charge d'une grossesse chez les femmes ayant une VAA doit être faite au sein d'un service de Gynécologie-Obstétrique spécialisé dans le suivi des grossesses « à risque » et effectuée en collaboration avec un centre de référence ou un centre de compétence FAI²R.

► Enfants

La prise en charge des enfants atteints de VAA doit être effectuée en concertation ou directement au sein d'un centre de référence ou d'un centre de compétence FAI²R à vocation pédiatrique, avec éventuellement l'implication d'un centre de référence ou de compétence à vocation adulte.

Suivi

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

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

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

Dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste occupe une place importante pour le traitement des pathologies intercurrentes en relation avec les VAA et leurs traitements, en collaboration étroite avec le médecin du centre de référence ou du centre de compétence.

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

1. Introduction

1.1 Définition et classifications

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

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

En 1994, la Nomenclature de Chapel Hill a proposé une définition des vascularites mettant en perspective les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques en tenant notamment compte du type et du calibre des vaisseaux atteints et des caractéristiques histologiques de l'atteinte vasculaire. Cette nomenclature a été révisée en 2012 et a donné lieu à un nouveau texte permettant d'ajouter de nouvelles vascularites dans la classification et de mieux préciser les définitions respectives de chacune des vascularites.

On distingue ainsi selon la prédominance de l'atteinte :

- Les vascularites des vaisseaux de gros calibre (aorte et ses branches de division), incluant l'artérite de Takayasu et l'artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton) ;
- Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre (principales artères viscérales et leurs branches de division), incluant la PAN et la maladie de Kawasaki ;
- Les vascularites des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules), comportant les vascularites associées aux ANCA, la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anciennement syndrome de Goodpasture), et les vascularites par dépôts de complexes immuns. Ces dernières regroupent les vascularites cryoglobulinémiques, les vascularites à IgA (anciennement purpura rhumatoïde), la vascularite avec anticorps anti-C1q (anciennement vascularite urticarienne hypocomplémentémique ou syndrome de MacDuffie) ;
- En 2022, l'ACR et l'EULAR (European League Against Rheumatism) ont défini de nouveaux critères de classification pour la GPA, PAM et GEPA.

Critères de classification ACR/EULAR 2022 de la GPA :

Critères cliniques	
Atteinte nasale (écoulement sanglant, ulcères, croûtes, congestion, blocage ou défaut/perforation septale)	+3
Atteinte cartilagineuse (inflammation d'oreille ou cartilage nasal, voix rauque ou stridor, atteinte endo-bronchique ou déformation du nez à selle)	+2
Perte auditive conductive ou neurosensorielle	+1
Critères biologiques, imagerie ou biopsiques	
cANCA ou anti-PR3 positif	+5
Nodules pulmonaires, masses, ou cavitations à l'imagerie du thorax	+2
Granulomes, inflammation granulomateuse extravasculaire ou cellules géantes sur biopsie	+2
Inflammation, condensation, ou épanchement des sinus nasaux/paranasaux ou mastoïdites sur imagerie	+1
Glomérulonéphrite pauci-immune sur biopsie	+1
pANCA ou anti-MPO positif	-1
Eosinophilie $>1000/\text{mm}^3$	-4

Critères de classification ACR/EULAR 2022 de la PAM :

Critères cliniques	
Atteinte nasale (écoulement sanglant, ulcères, croûtes, congestion, blocage ou défaut/perforation septale)	-3
Critères biologiques, imagerie ou biopsiques	
pANCA ou anti-MPO positif	+6
Fibrose pulmonaire ou pneumopathie interstitielle diffuse	+3
Glomérulonéphrite pauci-immune sur biopsie	+3
cANCA ou anti-PR3 positif	-1
Eosinophilie $>1000/\text{mm}^3$	-4

Critères de classification ACR/EULAR 2022 de la GEPA :

Critères cliniques	
Troubles ventilatoires obstructifs	+3
Polypose naso-sinusienne	+3
Mononeuropathie multiple	+1
Critères biologiques ou biopsiques	
Eosinophilie $>1000/\text{mm}^3$	+5
Infiltrats éosinophiliques périvasculaires	+2
cANCA ou anti-PR3 positif	-3
Hématurie	-1

1.2 Epidémiologie

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

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

1.3 Facteurs étiologiques**1.3.1 Prédisposition génétique**

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

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

montré la présence de 11 variants associés avec la GEPA, deux étant spécifiquement associés aux formes ANCA-négatives et une aux formes avec ANCA anti-MPO.

Enfin, des mutations du gène *ADA2* (ou *CECR1*) codant l'adénosine déaminase 2 ont été mises en évidence chez des enfants ayant une maladie proche de la PAN, avec cependant une fréquence accrue d'accidents vasculaires cérébraux.

1.3.2 Facteurs favorisants

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

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

1.3.3 Physiopathologie

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

Mécanismes à l'origine des ANCA

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

Rôle pathogène des ANCA

Le rôle pathogène des ANCA a été établi par les résultats convergents d'études cliniques et expérimentales, les données étant toutefois solides uniquement pour les ANCA anti-MPO. *In*

vitro, les polynucléaires neutrophiles activés exprimant à la surface la PR3 ou la MPO peuvent être activés par les ANCA. *In vivo*, le rôle pathogène des ANCA anti-MPO a été démontré par le transfert passif d'ANCA ou de splénocytes anti-MPO chez des souris wild-type dans le premier cas ou mutées pour le gène *RAG2* dans le second cas. Ce transfert adoptif était associé à la survenue d'une glomérulonéphrite extra-capillaire quelques jours plus tard. Le rôle de l'activation de la voie alterne du complément, en particulier l'interaction entre l'anaphylatoxine C5a et son récepteur C5aR1, a également été montré dans ce modèle murin, ce qui a conduit au développement ultérieur de molécules inhibant la voie alterne du complément. De plus, un cas de transmission materno-fœtale d'ANCA anti-MPO avec développement d'une vascularite chez un nouveau-né a été décrit.

Le rôle pathogène des ANCA anti-PR3 est en revanche moins clair. Dans un modèle murin de souris humanisée, le transfert adoptif d'ANCA anti-PR3 provenant de malades conduisait à la survenue dans près d'un tiers des cas d'une glomérulonéphrite et/ou d'une capillarite pulmonaire. Dans un autre modèle, l'injection d'ANCA anti-PR3 jouait un rôle d'amplificateur de l'inflammation plutôt que celui d'initiateur de l'inflammation.

Rôle des granulomes au cours de la granulomatose avec polyangéite

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

- Expression de PR3 au niveau des voies aériennes supérieures, en réaction à un stimulus extérieur, avec activation des cellules dendritiques ;
- Migration des cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T qui se différencient en lymphocytes Th1 sous l'effet de l'IL-12 produite par les cellules dendritiques activées ;
- Migration des lymphocytes Th1 dans les poumons, où ils sécrètent du TNF- α et de l'IFN- γ contrôlant la migration et la maturation des macrophages, la formation des granulomes et la destruction tissulaire ;
- Activation par les lymphocytes T stimulés des lymphocytes B auto-réactifs produisant des ANCA anti-PR3.

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

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

Cas particulier de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Les polynucléaires éosinophiles jouent probablement un rôle déterminant dans la physiopathologie de la maladie. Ils sont plus nombreux et activés lors des phases d'activité de la

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

1.4 Évolution et pronostic

1.4.1 Granulomatose avec polyangéite

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

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

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

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

Encadré 1 – Score pronostique Five Factor Score (FFS)

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

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

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

Définitions

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

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

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

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

Les symptômes cliniques inclus dans le score sont directement ceux attribuables à la vascularite active. Par exemple, lorsque l'insuffisance cardiaque est associée à une hypertension artérielle préexistante ou lorsque l'hémorragie gastro-intestinale est induite par un médicament, les symptômes ne sont pas pris en compte pour établir le score.

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

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

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

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

1.4.2 Polyangéite microscopique

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

1.4.3 Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

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

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

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

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

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

1.5 Traitements

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

L'utilisation combinée de corticoïdes et des immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs (initialement le cyclophosphamide et plus récemment le rituximab) a radicalement transformé le pronostic de ces maladies, dont la mortalité sans traitement dans les années 1960-1970 avoisinait 100 % à 2 ans.

2. 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).

3. Evaluation initiale

3.1 Objectifs

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

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

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

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant une VAA est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par le réseau et les correspondants identifiés des centres de référence et des centres de compétence FAI²R :

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

3.3 Démarche diagnostique et évaluation de la gravité

3.3.1 Examens cliniques et paracliniques

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

► Examens à visée diagnostique

- Le diagnostic est suspecté cliniquement.
- Dans l'idéal, il est confirmé par les résultats d'une biopsie d'un organe atteint.
- La recherche d'ANCA est indispensable, car sa spécificité dans un contexte de vascularite avoisine les 100 % (Encadré 2).

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

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

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

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

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

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

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

Encadré 3 – Biopsie rénale au cours des vascularites

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

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

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

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

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

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

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

Par ailleurs, la biopsie rénale permet de préciser le pronostic rénal, notamment grâce aux classifications proposées par Berden et al. (distinguant formes focales, à croissants, mixtes ou scléreuses) et Brix et al. qui a été révisé par Bate et al. en 2024 sous le nom de score AKRiS (quantifiant la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire et le pourcentage de glomérules normaux).

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

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

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

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

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

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

3.3.2 Confirmation du diagnostic

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

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

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

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

3.3.3 Diagnostics différentiels des vascularites associées aux ANCA

Les principaux diagnostics différentiels des VAA primitives sont :

- Cancers et hémopathies malignes (en particulier les lymphomes et les syndromes myélodysplasiques) ;
- Syndromes hyperéosinophiliques, myéloïdes ou lymphoïdes (pour la GEPA) ;
- Infections systémiques (notamment endocardite infectieuse, bartonellose, fièvre Q, tuberculose). L'endocardite infectieuse est un diagnostic différentiel important à évoquer, comme la tuberculose, car elles peuvent s'associer à des ANCA sans spécificité voire de spécificité anti-PR3 ;

- Vascularites compliquant une autre maladie auto-immune (lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Sjögren, sclérodermie systémique...);
- Vascularites toxiques (cocaïne coupée de lévamisole) ou médicamenteuses (Annexe 2). Les vascularites induites par le lévamisole sont fréquemment associées à la présence d'ANCA, souvent avec une double spécificité anti-MPO et anti-PR3 ;
- Autres maladies pouvant mimer une vascularite : syndrome des anti-phospholipides, syndrome des embolies de cristaux de cholestérol, myxome de l'oreillette, calciphylaxie... ;
- Beaucoup plus rarement, des associations entre une vascularite associée aux ANCA et une maladie avec anticorps anti-MBG peuvent s'observer, justifiant la recherche d'anticorps anti-MBG devant toute atteinte pulmonaire et/ou rénale.

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

- Sérologies : sérologie du VHB (AgHBs ; anticorps anti-HBs et anti-HBc), sérologie VIH (pour le diagnostic des formes secondaires et pour le bilan pré-thérapeutique), sérologie VHC (ARN viral si sérologie positive ou douteuse – pour le diagnostic des formes secondaires et pour le bilan pré-thérapeutique) ;
- Hémocultures en cas de fièvre voire systématiques, échographie cardiaque en cas de souffle non connu, afin d'éliminer une endocardite bactérienne subaiguë ;
- Evaluation immunologique complémentaire : anticorps antinucléaires (si présents : recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles et anti-ADN natif) ; facteur rhumatoïde (si présent : recherche d'anticorps anti-CCP et de cryoglobuline) ; recherche de cryoglobuline ; anticorps anti-membrane basale glomérulaire (si syndrome pneumo-rénal ou glomérulonéphrite rapidement progressive) ; dosage du complément (CH50, fractions C3 et C4) ; anticoagulant circulant de type lupique, anti-cardiolipine, anti-beta2-GP1 (en cas de signes évocateurs d'un syndrome des anti-phospholipides, thrombose, ischémie distale...) ;
- Selon le contexte, d'autres sérologies virales peuvent être réalisées ainsi que d'autres explorations à la recherche d'infections bactériennes ou fongiques (par exemple *Coxiella burnetii*, sérologies des rickettsioses dans le sud de la France, si habitat rural, fièvre Q, PCR *Tropheryma whippelii*...) ;
- La recherche de cocaïne et/ou de lévamisole peut être faite dans les cheveux pour éliminer ces formes particulières de vascularites, en particulier en cas d'ANCA avec une double spécificité anti-MPO et anti-PR3 et en cas de nécroses cutanées, en particulier extrémités.

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

3.3.4 Appréciation de la gravité de la maladie

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

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

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

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

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

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

- D'obtenir la rémission et parfois la guérison ;
- De diminuer le risque de rechutes (de l'ordre de 10 à 15 % à 5 ans pour la PAM, et de 50 % à 5 ans pour la GPA) ;
- De limiter et réduire les séquelles liées à la maladie ;
- De limiter les effets indésirables et les complications liés aux traitements employés ;
- D'améliorer les paramètres de qualité de vie affectés par la maladie ;
- De maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou scolaire et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou scolaire et/ou professionnelle.

4.2 Professionnels impliqués

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

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

4.3 Éducation thérapeutique du patient

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

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

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

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

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

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

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

► **Les finalités de l'ETP**

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

Les finalités spécifiques de l'ETP sont :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences de soins
 - Soulager les symptômes ;
 - Prendre en compte les résultats d'une auto-surveillance, d'une auto mesure ;
 - Adapter des doses de médicaments ;
 - Réaliser des gestes techniques et des soins ;
 - Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique...) ;
 - Prévenir des complications évitables ;
 - Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
 - Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation
 - Se connaître soi-même, avoir confiance en soi ;
 - Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
 - Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
 - Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles ;
 - Prendre des décisions et résoudre un problème ;
 - Se fixer des buts à atteindre et faire des choix ;
 - S'observer, s'évaluer et se renforcer.

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

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

L'information doit porter :

- Sur les VAA : histoire naturelle, traitements et pronostic de la maladie en particulier ;

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

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

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

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

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

► L'ETP comprend 4 étapes

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

1. Élaboration d'un diagnostic éducatif individualisé (entretien éducatif partagé) avec le patient qui permet de définir ses besoins - attentes - peurs - croyances - projets... ;
2. Définition d'un programme personnalisé d'ETP qui définit les compétences d'auto-soins et d'adaptation que le patient peut acquérir et/ou mobiliser ;

3. Planification personnalisée et mise en œuvre des séances d'ETP qui font appel à des contenus et des méthodes d'apprentissage très codifiés ;
4. Évaluation des acquis à l'issu du programme éducatif (évaluation individuelle des « compétences »).

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

On distingue :

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

► **L'ETP pour les patients souffrant de vascularite systémique**

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques (liste non limitative)
Qu'est-ce qu'une vascularite systémique ?	• Être en mesure de décrire ses manifestations cliniques ; • Comprendre le sens du suivi biologique, savoir tirer de son bilan biologique de routine les informations nécessaires à son suivi ; • Pouvoir expliquer avec ses mots le mécanisme de la maladie (maladie chronique, auto-immunité, inflammation de la paroi des vaisseaux, type de vaisseaux atteints...) ; • Reconnaître l'apparition de signes d'activité cliniques et biologiques de la maladie et mettre en place une action adaptée ; • Introduction à l'importance du suivi régulier.
Les traitements	• Comprendre son traitement, pouvoir définir l'action et les effets indésirables de ses traitements, appréhender les effets indésirables ; • Savoir se servir de son traitement au quotidien, comprendre la nécessité d'une prise régulière de mon traitement ; • Adaptation des règles hygiéno-diététiques en rapport avec la prise d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosuppresseur.
Rechute de la maladie	• Savoir reconnaître une rechute de sa maladie ; • Reconnaître les signes cliniques et biologiques d'une rechute ; • Adapter sa conduite et savoir faire appel à la personne ressource adéquate ; • Identifier les facteurs déclenchants et apprendre à les prévenir (notamment importance d'une bonne adhésion au traitement).
Mesures hygiéno-diététiques	• Connaître et adapter son régime sous corticothérapie (sans excès de sel ni de sucre), adopter une alimentation équilibrée ; • Sensibiliser au risque infectieux (rappel sur la vaccination, règles d'hygiène pour éviter le contagement infectieux...).
Vivre avec	• Exprimer ses représentations et son ressenti de la maladie ; • Normaliser l'expérience de la fatigue et mieux utiliser son énergie ; • Adopter des mesures centrées sur son bien-être ; • Elaborer des stratégies d'adaptation personnelles ; • Développer l'estime de soi mise à mal par la maladie (amour de soi, image de soi, confiance en soi) ;

- Découvrir et mobiliser des ressources utilisables contre les difficultés rencontrées au quotidien (psychologue, assistants sociaux, instruction d'un dossier MDPH...) ;
- Exprimer l'impact de la maladie sur la vie quotidienne et mettre en place des stratégies d'adaptation.

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

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

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

4.4 Rôle des associations de patients

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

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

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

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

- Permanence téléphonique 09 87 67 02 38 et messagerie électronique : association.vascularites@gmail.com ;
- Organisation de réunions d'informations pour les patients avec le concours des spécialistes ;
- Organisation de rencontres entre patients ;
- Stages en laboratoire pour comprendre le mécanisme biologique des vascularites, vulgariser le vocabulaire employé par les médecins, savoir interpréter les résultats d'analyses sanguines... ;
- Outil SANOÏA, fiche de suivi personnalisée : <https://www.sanoia-fiche-sante.com/vascularites-wegener> (permet au patient de personnaliser son suivi, seul ou avec l'aide de son médecin, de mesurer les paramètres de sa santé avec des scores reconnus, préparer sa prochaine consultation en imprimant ou téléchargeant un rapport de suivi...) ;
- Promouvoir l'ETP sur le territoire ;
- Communauté de patients pour la recherche ComPaRe : <https://compare.aphp.fr> . ComPare rassemble les patients atteints de maladies chroniques pour faire avancer la recherche sur ces maladies, en répondant via internet à des questionnaires ;
- Production de vidéos et de DVD afin de revoir les conférences des spécialistes ;

- Production de films d'animations sur les mécanismes des vascularites (Phil le Neutrophile) ;
- Edition de dépliants/brochures d'informations et de recommandations sur les vascularites accessibles pour les patients ;
- Ressources institutionnelles et administratives.

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

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

E-mail : association.vascularites@gmail.com

Site internet : www.association-vascularites.org

4.5 Traitements pharmacologiques

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

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

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

Encadré 4 – Modalités d'administration du cyclophosphamide

Précautions préalables à l'administration

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

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

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

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

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

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

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

Schéma d'administration du cyclophosphamide

- Chez les patients avec une fonction rénale normale et âgés de moins de 65 ans, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de $0,6 \text{ g/m}^2$ à J1, J15 et J29, puis $0,7 \text{ g/m}^2$ tous les 21 jours (totaliser 6 bolus)
- Chez les patients dont le DFG est $<30 \text{ ml/min}$ et âgés de moins de 65 ans, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de $0,5 \text{ g/m}^2$ à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus)
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans, quelle que soit la fonction rénale, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de $0,5 \text{ g}$ à dose fixe à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus). L'intérêt de ce schéma a été démontré dans l'essai prospectif CORTAGE, procurant une efficacité comparable au traitement conventionnel mais avec une meilleure tolérance. Ces doses faibles de cyclophosphamide n'ont pas été évaluées comparativement au rituximab dans cette population.
- En cas de rémission incomplète, 3 bolus supplémentaires peuvent être réalisées.
- La dose maximale de chaque bolus est limitée à 1200 mg.

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

Encadré 5 – Modalités d'administration du rituximab

Précautions

Il est utile de vacciner les patients contre la grippe, le Covid, le pneumocoque et le virus varicelle zona.

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

Prémédication

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

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

Traitement d'induction

Le rituximab en traitement d'induction est administré en perfusion à la dose de 375 mg/m² à J1, J7, J14 et J21, ou à la dose de 1 gramme à J1 et J15, après la prémédication réalisée avant chaque perfusion.

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

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

Traitement d'entretien

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

4.5.1 Recommandations sur la prise en charge de la GPA/PAM

4.5.1.1 Objectifs de traitement et critères de réponse ¹⁻³⁷

Recommandations	% approbation	Note moyenne
L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission complète précoce et soutenue, de limiter le risque de rechute et de séquelles liées à la maladie, tout en minimisant les effets secondaires liés au traitement.	100	9,9 ± 0,3

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 nul. 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 consensuelle. 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 rechute, 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 varient. 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 immunosuppresseur.

Faute de définition consensuelle, mais également de données probantes, aucune recommandation internationale ne définit clairement les objectifs du traitement dans les VAA (KDIGO 2024, EULAR 2022, ACR/VF 2021). 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 réponse. Il a également été démontré que l'objectif thérapeutique doit être la rémission complète, la rémission partielle (BVAS ≤ 3 et prednisone ≤ 7,5mg par jour) s'associant à plus de séquelles à 5 ans de suivi. 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 rechute, notamment dans 2 méta-analyses. Cela est d'autant plus vrai qu'il s'agit de patients avec PR3-ANCA ou présentant une atteinte rénale initiale. 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 rénale. La sérologie à 6 mois (par rapport au profil évolutif) n'est, à elle seule, pas associée à la survie rénale. 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 cas et que la protéinurie persiste dans 30-50% des cas. 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 suivi, 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 crouteuse, 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 authentique évolutivité de la vascularite, mais aussi de phénomènes cicatriciels susceptibles d'évoluer 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'envisager une escalade thérapeutique.

4.5.1.2 Place du rituximab, du cyclophosphamide, et de la combinaison rituximab/cyclophosphamide au cours de la GPA et PAM ³⁸⁻⁵⁸

Recommandations	% approbation	Note moyenne
Chez les patients atteints de PAM sévère ou de GPA systémique, il est recommandé de recourir au rituximab ou au cyclophosphamide en traitement d'induction.	96,4	9,3 ± 1,0
Chez les patients atteints de PAM sans facteur de sévérité, un traitement d'induction par une corticothérapie seule peut être envisagé en première intention. L'ajout du RTX peut être proposé, en particulier si une épargne cortisonique est recherchée.	98,1	8,6 ± 1,4
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, les adolescents ou les personnes âgées, - en cas de positivité des ANCA-PR3 ou de GPA, ou en cas de nécessité d'obtenir une épargne cortisonique.	86,3	8,8 ± 1,5
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...).	92,6	8,9 ± 1,7
Il est recommandé de recourir au CYC plutôt qu'au RTX en cas de manifestations mettant en jeu le pronostic vital à court terme :		
- hémorragie alvéolaire sous ventilation mécanique, - atteinte rénale sévère au diagnostic avec créatininémie > 354 µmol/L	96,2	8,8 ± 1,4
Une combinaison de CYC et de RTX peut aussi être envisagée chez ces patients pour limiter les doses de CYC.		
Chez les patients atteints de GPA avec une forme granulomateuse menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel (masse rétro-orbitaire, sténose sous-glottique), le RTX ou le CYC peuvent être proposés en traitement d'induction.	92,6	9,1 ± 1,1
En cas d'échec de la mise en rémission malgré un traitement bien conduit, il est recommandé de discuter avec un centre de référence ou de compétence.	100	9,7 ± 0,7

Argumentaire

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.

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, 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, avec une survie de 88 % à 9 ans. Cependant, 57 % des patients ayant atteint la rémission initialement ou après traitement de rattrapage ont rechuté, dont la majorité avec une rechute sévère, et la survie sans rechute n'était que de l'ordre de 20 % à 9 ans, 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. 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. 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. Aucune étude n'a comparé le RTX à un placebo en association à la corticothérapie chez ces patients.

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. 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, 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. En revanche, 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 % ; $p=0,04$). 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 %). 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. Les études observationnelles ont montré une possibilité d'interrompre précocement les corticoïdes lorsque le RTX était utilisé comme traitement d'induction. 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. Toutes ces données pourraient suggérer un effet d'épargne cortisonique supérieur avec le RTX qu'avec le CYC.

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.

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. 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).

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. 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. 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.

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. Le niveau de preuve avec le CYC est actuellement supérieur chez ces patients.

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.

Dans l'étude RAVE, les patients avec une créatininémie supérieure à 354 µmol/L au diagnostic étaient exclus. 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, il n'existe pas d'étude prospective contrôlée démontrant l'efficacité du RTX dans cette population.

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.

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. 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).

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 succès¹. 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.

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. 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. L'obinutuzumab a été rapporté comme efficace chez trois patients dans une étude ouverte. Trois essais prospectifs sont en cours avec cet anti-CD20 dans les VAA.

4.5.1.3 Schéma de glucocorticoïdes ⁵⁹⁻⁶⁴

Recommandations	% approbation	Note moyenne
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 d'atteindre 10 mg/j à 3 mois et 5 mg/j du 5ème au 12ème mois.	98,2	9,3 ± 1,0
Des bolus de méthylprednisolone peuvent être initialement proposés en cas d'atteinte menaçant le pronostic vital ou d'organe.	100	9,6 ± 0,7
L'objectif thérapeutique reste le sevrage de la corticothérapie autour du douzième mois de traitement, surtout en cas de traitement d'entretien par rituximab.	90,7	8,7 ± 1,6
Chez les patients à haut risque de rechute, le maintien d'une corticothérapie d'entretien à la dose de 5 mg/j au long cours peut être envisagée.	94,5	8,6 ± 1,4

Argumentaire

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.

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. 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. En revanche, 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. 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 %). 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.

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. 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.

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. 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.

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.

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).

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		

4.5.1.4 Indications des échanges plasmatiques et comment les utiliser ⁶⁵⁻⁸²

Recommandations	% approbation	Note moyenne
Les échanges plasmatiques ne sont pas recommandés de façon systématique dans le traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA même sévères.	98,2	9,5 ± 0,9
Les échanges plasmatiques 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).	100	9,4 ± 0,8
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.	98,1	9,2 ± 0,9
Les échanges plasmatiques doivent être réalisés en utilisant si possible un abord veineux périphérique, sauf si le patient a déjà un cathéter central, en réalisant 7 séances en 14 jours.	96,2	9,2 ± 1,0

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) 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, et sans bénéfice sur la survie globale à court ou long terme. 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 sévérité.

Une méta-analyse de ces essais et de quelques autres de plus petite taille 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 2021, EULAR 2016) à 300 µmol/L (KDIGO 2024, EULAR 2022), avec un risque infectieux acceptable eu égard du risque

d'insuffisance rénale terminale. Plusieurs études rétrospectives ne retrouvaient pas non plus de bénéfice à long terme des échanges plasmatiques sur la survie rénale ou globale, mais cela reste discordant avec d'autres études récentes. 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 prolifératives. Un score prédictif de l'intérêt des PLEX a été proposé 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 2024 et EULAR 2022 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) (ou 100 ml/kg sans substitution en cas d'immunoabsorption).

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 ($\approx 50\%$) pourrait être déplétée. Par contre, il est peu probable que les PLEX aient un effet sur le taux des cyclophosphamide.
- 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 dialyse.
- 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 immunoabsorption et échanges plasmatiques en termes de réduction des taux d'auto-anticorps (anti-MPO, PR3 et MBG) entre le début de la 1^{ère} séance et la fin de la 7^{ème} 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.

4.5.1.5 Indication de l'avacopan ⁸³⁻⁹⁹

<i>Recommandations</i>	<i>% approbation</i>	<i>Note moyenne</i>
L'avacopan peut être utilisé chez les patients atteints de GPA ou PAM traités par rituximab ou cyclophosphamide afin d'obtenir un sevrage rapide en corticoïdes.	100	8,9 ± 1,1
L'efficacité de l'avacopan n'a pas été évaluée dans les formes les plus sévères (hémorragie alvéolaire requérant une ventilation mécanique ou d'atteinte rénale avec DFGe <15 ml/min/1,73m ²).	98,2	9,4 ± 1,2
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.	96,4	9,3 ± 1,0

Argumentaire

L'activation du complément, en particulier de la voie alterne, joue un rôle important dans la survenue et la sévérité de lésions de VAA¹⁻⁵. 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. 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.

L'évaluation de l'avacopan au cours de la GPA et de la PAM repose actuellement sur l'étude ADVOCATE, publiée en 2020 et quelques données rétrospectives de « vie réelle ». 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 CYC (35% des cas) ou au 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 ; ii- d'une amélioration des critères de qualité de vie aux semaines 26 et 52 ; 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. 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 glucocorticoïdes était proche du schéma « réduit » du protocole PEXIVAS (dose de prednisone cumulée théorique à la semaine 26 pour un poids de 70 kg 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/ $1,73\text{m}^2$ 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) ; 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/ $1,73\text{m}^2$) seraient ceux qui pourraient bénéficier le plus de l'avacopan. 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/ $1,73\text{m}^2$ et/ou hémorragie alvéolaire sévère) ; 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.

4.5.1.6 Durée et modalités de traitement d'entretien 6,58,63,100-111

<i>Recommandations</i>	<i>% approbation</i>	<i>Note moyenne</i>
Le rituximab doit être utilisé comme traitement de maintien de la rémission de la GPA systémique et la PAM sévère.	100	9,9 ± 0,4
La première injection de rituximab d'entretien 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.	100	9,7 ± 0,6
Le schéma d'administration du rituximab en entretien consiste en une perfusion intraveineuse de 500 mg tous les 6 mois (4 perfusions sur une durée de 18 mois).	100	9,6 ± 1,1
La prolongation du traitement par rituximab au-delà de 18 mois peut se discuter au cas par cas en fonction du profil du patient, de la balance bénéfice/risque et de sa préférence.	100	9,5 ± 1,0
Une prophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole est recommandée pendant toute la durée d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur associé à la corticothérapie (induction et entretien).	100	9,6 ± 0,9

Argumentaire

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 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. L'obinutuzumab a montré sa bonne tolérance chez des patients ayant fait une réaction allergique au RTX et pourrait être une alternative, mais il n'a pas encore fait l'objet d'études prospectives dans cette indication.

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. Dans l'essai randomisé MAINRITSAN2 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 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. 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 à J1, J15, M0, M6, M12 et 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, la déplétion lymphocytaire B périphérique était aussi efficace que le patient reçoive une perfusion de 500 mg à J1 ou deux perfusions à J1 et J15 et ce quel que soit le traitement d'induction.

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 espacement 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 ($p=0,008$).

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).

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.

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.

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

Le chiffre de gammaglobulines doit être surveillé de façon semestrielle si un traitement prolongé est utilisé.

4.5.2 Recommandations sur la prise en charge de la GEPA

4.5.2.1 Objectifs de traitement et critères de réponse ¹¹²⁻¹¹⁶

Recommandations	% approbation	Note moyenne
L'objectif du traitement de la GEPA est l'obtention du contrôle de la maladie dans toutes ses composantes (vascularitiques et respiratoires), avec une dose de glucocorticoïdes la plus faible et si possible le sevrage de la corticothérapie orale.	100	9,8 ± 0,5
L'évaluation de la réponse doit intégrer l'évaluation des manifestations cliniques attribuables à la vascularite, la dose de glucocorticoïdes, le contrôle de l'asthme évalué par score le test ACT ou ACQ, et le contrôle des manifestations ORL évalué par le SNOT-22.	96,0	9,4 ± 1,3

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. 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, 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 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. 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. 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 $\leq$ 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.

4.5.2.2 Traitement d'induction et place des glucocorticoïdes, du cyclophosphamide et du rituximab ¹¹⁷⁻¹²²

Recommandations	% approbation	Note moyenne
La stratégie thérapeutique au cours de la GEPA est orientée selon la présence ou non de facteurs mettant en jeu le pronostic vital (définis par FFS 1996) ou fonctionnel (mononeuropathie multiple).	98,1	9,2 ± 1,5
En cas de GEPA sans facteur de mauvais pronostic vital ou fonctionnel, il est recommandé d'utiliser les glucocorticoïdes seuls en première intention.	98,0	9,1 ± 1,3
En cas de GEPA avec FFS 1996 supérieur ou égal à 1, il est recommandé d'utiliser d'emblée une combinaison de glucocorticoïdes et d'un immunosuppresseur, préférentiellement le cyclophosphamide. Le rituximab peut être une alternative au cyclophosphamide, en particulier cas de positivité des ANCA anti-MPO.	94,1	8,7 ± 2,1
En cas de GEPA avec mise en jeu du pronostic fonctionnel, l'ajout d'un immunosuppresseur aux glucocorticoïdes doit être discutée.	98,1	9,1 ± 1,5
Des bolus de méthylprednisolone peuvent être proposés en cas d'atteinte menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.	100	9,6 ± 0,7

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.

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 formes. Il n'est prescrit qu'aux patients dont la GEPA n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (non obtention de la rémission ou rechute de la vascularite), 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 cortisonique. 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=0. 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 conventionnelle. 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 soit de 375mg/m² hebdomadaire pour 4 semaines consécutives ou soit de 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.

4.5.2.3 Place de biothérapie anti-IL-5/IL-5R et des autres biothérapies de l'asthme ¹²³⁻¹³³

Recommandations	% approbation	Note moyenne
La prescription d'une stratégie anti-IL-5/IL-5R ou d'une autre biothérapie de l'asthme dans la GEPA doit reposer sur une évaluation multi-disciplinaire impliquant en particulier un interniste, un pneumologue et/ou un ORL.	96,2	9,4 ± 0,9
L'effet des anticorps anti-IL-5/IL-5R en traitement d'induction de la GEPA n'a pas été évalué à ce jour. Leur utilisation dans cette indication n'est pas recommandée.	93,3	9,0 ± 1,4
En cas de persistance d'un asthme ou d'une polypose naso-sinusienne mal contrôlé malgré un traitement local maximal bien administré et le contrôle des comorbidités, a fortiori si le maintien de la corticothérapie orale est justifié par ce mauvais contrôle, la mise sous anti-IL-5 ou anti-IL-5R doit être envisagée.	98,0	9,6 ± 0,7
En cas d'échec d'un anticorps anti-IL-5/IL-5R pour asthme sévère et/ou polypose au cours de la GEPA, une prise en charge spécialisée en pneumologie et/ou en ORL est nécessaire avant d'envisager toute modification de biothérapie.	98,1	9,5 ± 1,0
En cas d'échec d'un anticorps anti-IL-5/IL-5R au cours de la GEPA, le remplacement par un autre anticorps anti IL-5/IL-5R est à privilégier avant d'envisager une autre biothérapie.	97,7	8,8 ± 1,7
En cas de GEPA avec asthme et/ou polypose naso-sinusienne mal contrôlé malgré un traitement par anti-IL-5/IL-5R et un traitement local optimal, il est recommandé de discuter de l'utilisation du dupilumab ou du tezepelumab avec un centre de référence ou de compétence.	100	9,5 ± 0,8
L'omalizumab (anti-IgE) n'est pas recommandé dans le traitement de la GEPA.	100	9,6 ± 1,0

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 sont pris en charge (ex : reflux gastro-œsophagien 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 aggravant (tabac, exposition allergénique, etc). Les ORL s'assurent que la rhino-sinusite chronique est traitée (lavages des fosses nasales ([Cf tutoriel vidéo](#)) et 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 oraux. 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 GEPA. 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 rapidement. 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 termes de contrôle de la maladie et de réduction de la dose des corticoïdes. 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 benralizumab a également une AMM, à la dose de 30 mg/4 semaines SC, pour le traitement de la GEPA récidivante ou réfractaire. Même si la commission de transparence a émis un avis défavorable à son remboursement à la dose « GEPA » (à l'inverse de la dose « asthme »), les auteurs de ce PNDS considèrent que cette molécule doit être placée au même niveau que le mepolizumab dans la stratégie thérapeutique de la GEPA. En effet, même si cette classe thérapeutique est très bien tolérée, certains patients ont des effets indésirables (réaction au point d'injection arthralgies/myalgies qui nécessitent parfois un changement d'un anti-IL-5 à l'autre.

Le dupilumab, anticorps monoclonal inhibant la chaîne alpha du récepteur pour l'IL-4 et 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 patients. 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 randomisés.

L'omalizumab (anti IgE) n'a pas été évalué par des études randomisées dans le traitement de la GEPA. Dans un travail rétrospectif, 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 GEPA. 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.

4.5.2.4 Place de la chirurgie dans les atteintes rhinosinusiennes dans la GEPA ¹³⁴⁻¹³⁸

Recommandations	% approbation	Note moyenne
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.	100	9,8 ± 0,4
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 peut faire l'objet d'une intervention chirurgicale lorsque les symptômes ne sont pas contrôlés par le traitement médical.	100	9,7 ± 0,6
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. 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.	100	9,4 ± 0,8
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.	97,7	9,2 ± 0,9

Argumentaire

Les atteintes rhino-sinusiennes de la GEPA 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 \(fai2r.org\)](https://www.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 polype, 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, polyposé...), que seul un examen endoscopique nasal par un ORL peut identifier, soulignant l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire.

En présence de polyposé naso-sinusien, 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 :

- 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 polyposé (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 polyposé 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 polyposé 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.

Les données de la littérature orientent donc vers un traitement médical maximal en première intention. 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 polyposse naso-sinusienne, les données spécifiques à la GEPA sont absentes. Dans la polyposse 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.

4.6 Recommandations sur la néphroprotection ¹⁴¹⁻¹⁶³

Recommandations	% approbation	Note moyenne
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).	100	9,8 ± 0,7
Les objectifs principaux de néphroprotection sont de prévenir l'hypertension artérielle, normaliser la pression artérielle et réduire l'albuminurie.	98,2	9,8 ± 0,5
En cas d'atteinte rénale, il est recommandé d'obtenir 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.	96,2	9,2 ± 1,3
En cas de Maladie Rénale Chronique (MRC) avec un DFG <60 mL/min/1,73 m ² , 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/1,73m ² et si l'albuminurie reste >200 mg/g.	95,9	9,4 ± 0,9

Argumentaire

Au cours des VAA, une atteinte rénale (glomérulonéphrite extra-capillaire) est présente chez 50 à 80 % des patients lors de la poussée inaugurale. Vingt à 30 % des patients avec atteinte rénale évoluent vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) à 5 ans malgré un traitement immunosuppresseur bien conduit. Après le traitement d'induction de la rémission, 30 % des patients gardent une protéinurie > 0.5 g/g 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. 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 $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (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'événements cardiovasculaires et de décès, sont fortement corrélés au DFG et au taux d'albuminurie. 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. 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.

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.

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.

Régime sodé

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

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. Même si l'effet néphroprotecteur d'un régime appauvri en protéines reste débattu, 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.

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 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.

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. Ainsi, l'une ou l'autre des classes est recommandée en première intention :

- 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.

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. Leurs bénéfices au plan rénal ont été démontrés 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. L'effet néphroprotecteur n'est pas établi en cas de MRC chez le non diabétique avec une 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.

4.7 Recommandations chez les patients avec insuffisance rénale chronique terminale ¹⁶⁴⁻¹⁹¹

Recommandations	% approbation	Note moyenne
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 évalué chez les patients atteints de VAA ayant une MRC stade 5 dialysé depuis plus de 3 mois, en particulier en cas d'atteinte rénale isolée.	100	9,2 ± 1,1
Comme dans la population générale, chaque patient en MRC stade 5 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. La persistance des ANCA n'est pas une contre-indication à l'inscription sur liste d'attente, ni à la transplantation.	100	9,4 ± 0,9

Argumentaire

Gestion du traitement immunosuppresseur chez le patient en IRCT (insuffisance rénale chronique terminale)

La survie en dialyse des patients atteints de VAA est similaire à celle des autres patients dialysés (registre ANZDATA, registre REIN, registre ERA-EDTA), avec toutefois une proportion de mortalité de cause infectieuse plus importante. De plus, l'incidence des rechutes diminue chez les patients en IRCT alors que leur risque de présenter une complication infectieuse ou cardiovasculaire augmente. 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 2024 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 faible. Il n'y a pas d'autres recommandations précises émises sur ce sujet par les autres sociétés (EULAR 2022, ACR/VF 2021, CanVasc 2021, GFEV 2020). 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 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 USRDS). Elle semble similaire à celles des autres patients transplantés, 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) ; 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 VAA).

De même, la survie du greffon des patients atteints de vascularite semble similaire à celles des autres transplantés, 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 GPA ; 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).

Si le risque de rechute de VAA est diminué en dialyse par rapport à la population de patient atteints de VAA non dialysée, il l'est encore plus après transplantation, probablement en raison du traitement immunosuppresseur. Bien qu'associées à la perte du greffon, les rechutes de vascularite ne représentent en fait qu'une faible proportion de l'ensemble des pertes du greffon et des causes de décès.

Les KDIGO 2024 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 patient. 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). 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, d'autres ne retrouvaient pas d'effet^{24,27}. La séropositivité n'était en tout cas pas associée à la survie greffon ou patient. 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).

Les recommandations de l'ACR/VF 2021 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 2022, ACR/VF 2021, CanVasc 2021, GFEV 2020).

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 recommandées 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.

4.8 Recommandations sur la prise en charge chez la personne âgée de plus de 75 ans ¹⁹²⁻²⁰⁸

Recommandations	% approbation	Note moyenne
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.	100	9,8 ± 0,6
Chaque évènement majorant 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, l'adjonction de triméthoprime-sulfaméthoxazole et une surveillance rapprochée des gammaglobulines en cas de traitement par rituximab.	100	9,6 ± 0,7
La toxicité de la corticothérapie à cet âge incite à une épargne cortisonique et à privilégier le rituximab ou de faibles doses de cyclophosphamide, en association à une corticothérapie à décroissance rapide et/ou à l'avacopan.	96,3	9,3 ± 1,4

Argumentaire

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. 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. 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. 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.

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 et contre le virus varicelle zona, 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 âgée ont été rédigées par la Haute Autorité de Santé. 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. Un effort particulier doit donc être centré sur la prévention des infections dans cette population à risque.

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. 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. Ces résultats sont similaires aux cohortes de patients plus jeunes atteints de VAA traités par rituximab en induction 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. 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. 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. 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 %). 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. 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.

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 PAM, 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. 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. 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. Le taux d'infection sévère dans la cohorte française ≥ 75 ans était de 14 % à 2 ans (soit 8,4 pour 100 patients-années). Ces résultats sont globalement similaires à ceux de deux cohortes française et américaine (4,9 et 7,1 pour 100 patients-années, respectivement). Ces données plaident en faveur du rituximab comme traitement d'entretien.

4.9 Recommandations sur la place des biomarqueurs dans le suivi des VAA ^{102,103,110,209–223}

Recommandations	% approbation	Note moyenne
La surveillance de la protéine C-réactive est recommandée lors de chaque réévaluation de la vascularite.	100	9,6 ± 1,2
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.	100	9,8 ± 0,5
Le dosage des ANCA anti-PR3 et anti-MPO est souvent réalisée lors du suivi du patient (tous les 3 à 6 mois). Leur évolution, prise isolément, ne doit pas être un élément pour guider le traitement mais peut inciter à rapprocher la surveillance.	100	9,6 ± 0,7
Le dosage des lymphocytes B CD19+ est souvent réalisé lors du suivi (tous les 6 mois) chez les patients traités par rituximab. Le dosage des CD19+ sous rituximab peut être utile en cas de non-contrôle de la vascularite, leur présence devant faire rechercher soit une immunisation contre le rituximab soit un sous-dosage, et discuter une modification ou une intensification du traitement.	96,5	9,3 ± 1,0
Les autres biomarqueurs (sCD163 urinaire, MCP-1 urinaire, KIM-1 urinaire, sous populations lymphocytaires, chemokines/cytokines, ...) n'ont pas encore fait la preuve de leur utilité en pratique clinique.	100	9,7 ± 0,6

Argumentaire

La surveillance de la CRP est recommandée lors de chaque réévaluation de la vascularite.

La 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.

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. 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 sulfamethoxazole – trimethoprime).

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 positivation 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 négatifs après le traitement d'induction avec une meilleure valeur prédictive négative des ANCA anti-MPO. 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 repositivité des ANCA anti-PR3 ou l'augmentation de leur titre étaient associées à un risque augmenté de rechute. Dans les études poolées MAINRITSAN, la négativation

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 et dans l'étude de Mc Clure, la positivité des ANCA était statistiquement associée aux rechutes mais 50 % des patients avec des ANCA positifs n'ont pas rechuté.

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 positivaient 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). 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, les patients étaient tirés au sort pour recevoir une nouvelle injection de rituximab soit en cas de repopulation B périphérique (lymphocytes CD19+ > 9/mm³ – groupe « CD19 »), soit en cas de repositivité 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 repositivité 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.

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 VAA. 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 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 ($CD19+ > 0/mm^3$) à moins de 6 mois de la dernière perfusion, peut inciter à rechercher des anticorps anti-rituximab. 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.

Les autres biomarqueurs (sCD163, MCP-1, KIM-1, sous populations lymphocytaires, chemokines/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 VAA (ADN mitochondrial, Pentraxine 3, CXCL13, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, MMP3, lymphocytes T urinaires, MCP-1, KIM-1, ...). Certains d'entre eux, notamment le CD163 urinaire semblent corrélés à l'activité rénale de la vascularite sur des séries rétrospectives¹⁸. 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.

5. Suivi

5.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont de :

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

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

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

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

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

5.2 Professionnels impliqués

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

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

- Médecins hospitaliers (et libéraux éventuellement) : internistes, immunologistes cliniciens, rhumatologues, néphrologues, pneumologues, pédiatres, neurologues, ORL, hématologistes, gastro-entérologues, ophtalmologistes, gériatres, dermatologues... ;
- Autres spécialistes (hospitaliers ou libéraux) peuvent être amenés à intervenir, généralement à la demande des médecins sus-cités : gynécologues, obstétriciens, chirurgiens, cardiologues, rééducateurs, radiologues, biologistes, médecins de centre antidouleur si adapté ;

- Médecin généraliste ;
- Professions paramédicales : infirmiers(ères), diététiciens(ennes), orthophonistes, orthoptistes, kinésithérapeutes, psychologues, pédopsychologues... ;
- Assistantes sociales ;
- Médecin du travail ;
- Médecin scolaire le cas échéant.

Le suivi pourra également impliquer les associations de patients.

5.3 Rythme et contenu du suivi

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

5.3.1 Traitement d'induction

► Examen clinique

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

► Examens paracliniques

Sont systématiques jusqu'à obtention de la rémission :

- Hémogramme y compris taux de plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé, glycémie, protéine C-réactive, bandelette urinaire et mesure de la protéinurie et créatininurie sur échantillon en cas d'atteinte rénale : avant chaque perfusion en cas de traitement par cyclophosphamide ou rituximab par voie intra-veineuse ou tous les mois en cas d'autre traitement ;
- Albuminémie en cas d'atteinte rénale ou de dénutrition, calcémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, PAL) tous les mois ;
- ECBU, mesure du rapport protéinurie/créatininurie (en g/g équivalent à la protéinurie des 24h) tous les mois en cas d'atteinte rénale ;
- Contrôle des ANCA avec un test antigène-spécifique en cas vascularite associée aux ANCA, à l'instauration du traitement d'entretien ;
- Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) tous les 6 mois ;
- Sous-populations lymphocytaires : dosage des lymphocytes T CD4+ (en cas de traitement par des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques) et B CD19+ (en cas de traitement par rituximab), tous les 6 mois.

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

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

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

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

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

5.3.2 Traitement d'entretien et suivi au long cours

► Examen clinique

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

De manière générale, l'examen clinique est indiqué :

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

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

► Examens paracliniques

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

- Hémogramme y compris taux de plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé, glycémie, protéine C-réactive, bandelette urinaire et mesure de la protéinurie et créatininurie sur échantillon en cas d'atteinte rénale, tous les 3 mois ;
- Albuminémie en cas d'atteinte rénale ou de dénutrition, calcémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, PAL) tous les 3 mois ;
- ECBU, mesure du rapport protéinurie/créatininurie (en g/g équivalent à la protéinurie des 24h) tous les 3 mois en cas d'atteinte rénale ;
- Contrôle des ANCA avec un test antigène-spécifique en cas vascularite associée aux ANCA, tous les 3 à 6 mois, selon le contexte ;
- Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) tous les 6 mois ;
- Sous-populations lymphocytaires : dosage des lymphocytes T CD4+ (en cas de prescription d'immunosuppresseurs cytotoxiques) et B CD19+ (en cas de traitement par rituximab), tous les 6 mois ;
- Examens radiologiques (scanner thoracique et des sinus), explorations physiologiques (explorations fonctionnelles respiratoires, électromyogramme, électrocardiogramme...) et consultations spécialisées (ORL, ophtalmologie...) en fonction des localisations initiales et des éventuelles complications liées à la maladie et/ou aux traitements : tous les 6 mois, puis tous les ans dans les 2-3 premières années, puis à adapter au cas par cas.

Les examens paracliniques sont indiqués :

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

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

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

5.3.3 Dépistage des effets indésirables tardifs des traitements

La survenue parfois très tardive de certains effets indésirables potentiels des traitements employés (jusqu'à 20 ans après le diagnostic et le traitement de la maladie) impose une

surveillance clinique régulière et prolongée, c'est à dire à vie, et des examens paracliniques réguliers et/ou orientés en fonction de l'apparition de signes cliniques.

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

► **Dépistage du cancer de la vessie**

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

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

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

► **Dépistage des cancers cutanés**

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

5.3.4 Aspect socio-professionnel, scolaire et renouvellement d'ALD

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

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

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

6. Grossesse

La prise en charge des patientes atteintes de vascularites associées aux ANCA au cours d'une grossesse doit être anticipée et coordonnée au sein d'une équipe multidisciplinaire spécialisée, associant a minima interniste ou néphrologue référent de la maladie, et un obstétricien spécialisé dans les grossesses à risque.

Toute grossesse doit faire l'objet d'une évaluation préalable de l'activité de la maladie, celle-ci devant idéalement être en rémission stable avant la conception. Il est indispensable de s'assurer de l'absence de prescription de médicaments contre-indiqués pendant la grossesse et d'adapter les traitements immunosuppresseurs en amont ou dès le diagnostic de grossesse. À ce titre, l'aide du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) peut être utile pour guider les décisions thérapeutiques.

En raison de la rareté de ces situations et du risque materno-fœtal potentiel, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre de référence ou de compétence pour les vascularites systémiques, tant pour la stratégie thérapeutique que pour l'organisation du suivi obstétrical et post-partum.

7. Particularités pédiatriques

La prise en charge des enfants et adolescents atteints de vascularites associées aux ANCA doit être réalisée en concertation étroite avec un centre de référence ou de compétence à vocation pédiatrique pour les maladies auto-immunes et systémiques rares, ou directement au sein de ces structures lorsque cela est possible.

Compte tenu de la rareté des vascularites associées aux ANCA en population pédiatrique, de leurs spécificités cliniques et évolutives, ainsi que des enjeux propres à la croissance, au développement pubertaire et à la toxicité à long terme des traitements, une coordination avec des équipes expérimentées en pédiatrie est indispensable.

La transition vers les soins pour adultes doit être anticipée, progressive et organisée, en lien entre équipes pédiatriques et équipes adultes de centres de référence ou de compétence, afin d'assurer la continuité des soins et l'adhésion du patient au long cours.

8. Transition ²²⁴

Le relais de la pédiatrie à la médecine d'adulte est crucial car la rupture de suivi doit être évitée à tout prix du fait d'un risque accru de rechute pendant cette période.

Les médecins impliqués sont le pédiatre et l'interniste ou le rhumatologue d'adulte. Il convient donc que les spécialistes adultes soient clairement identifiés au moment de la transition pour que le parcours du patient soit le plus fluide possible. Selon le contexte, d'autres spécialistes ou professionnels de santé pourront être impliqués. La transition doit se décider au moment le plus opportun : quand le patient est en situation stable de rémission et qu'il a un projet d'études/professionnel identifié. La préparation du transfert par une séance d'ETP spécifique est très utile pour le patient et ses parents qui, eux aussi, font leur transition et doivent accepter de sortir progressivement du premier plan du parcours médical de leur enfant. Des consultations de transition communes avec les différents médecins pédiatriques et adultes sont recommandées.

La remise d'un « passeport » pour la transition a été montrée comme efficiente dans le processus de transfert vers la médecine adulte. Celui-ci comporte un dossier médical contenant un courrier médical de synthèse, une copie des différents examens requis dans le suivi de la vascularite, la maîtrise et l'observance des traitements en cours.

Une synthèse du dossier d'ETP doit également être jointe pour que l'équipe adulte, qui prend le relais de l'équipe pédiatrique, connaisse les compétences du patient mais aussi son mode de vie et ses objectifs de vie (pratique du sport, études, profession, désir de grossesse, contraception, habitudes de vie et exposition aux toxiques).

Le dispositif respectera les principes généraux de la transition en insistant sur la prévention des facteurs de risques : prévention du tabagisme à l'adolescence, encouragement de l'activité physique et règles hygiéno-diététiques.

Onglet dédié à la transition : <https://www.fai2r.org/transition>

9. Vulnérabilité ²²⁵

Certains patients présentent des vulnérabilités particulières liées à l'âge, à leur situation sociale, ou à l'existence d'un handicap, d'une déficience intellectuelle ou de troubles psychiatriques. Ces situations nécessitent une adaptation spécifique du parcours de soins, afin de garantir une prise en charge équitable, sécurisée et adaptée aux besoins individuels. La prise en compte de la vulnérabilité dans le parcours de soins permet de limiter les ruptures de soins, d'améliorer la qualité de vie et de renforcer l'équité dans l'accès aux thérapeutiques innovantes et aux accompagnements proposés.

Au cours des vascularites associées aux ANCA, une étude récente a montré que la vulnérabilité, évaluée par une échelle spécifique, était un bien meilleur prédicteur du risque d'infection sévère que l'âge pris de façon isolée.

► Déficience intellectuelle et précarité

Chez les patients présentant une déficience intellectuelle ou une situation sociale précaire, l'adhésion aux soins peut être entravée par des difficultés de compréhension, de communication et de représentation de la maladie.

- Une information claire, simplifiée et répétée est indispensable ;
- L'accompagnement par la famille, les aidants et les structures médico-sociales constitue un levier essentiel pour favoriser la continuité des soins ;
- L'adaptation des outils de communication (supports visuels, langage simplifié, médiation par pictogrammes ou vidéos) peut améliorer la compréhension et l'autonomie du patient.

► Grand âge

Chez les patients âgés, la vulnérabilité est souvent renforcée par la polymédication, la présence de comorbidités et un risque accru de perte d'autonomie.

- L'évaluation gériatrique (mobilité, cognition, nutrition, autonomie fonctionnelle) doit être intégrée au suivi de la maladie rare ;
- La prévention de la iatrogénie médicamenteuse et l'ajustement des traitements spécifiques à la vascularite (corticothérapie, immunosuppresseurs, biothérapie) sont particulièrement importants ;
- Le maintien d'un projet de vie centré sur la qualité de vie, la prévention de la dépendance et l'accompagnement social doit être privilégié.

► Maladie psychiatrique

Les patients atteints de troubles psychiatriques chroniques présentent un risque plus élevé de rupture dans le parcours de soins, en raison de difficultés d'adhésion thérapeutique, de stigmatisation ou d'isolement social.

- Une coordination étroite entre la médecine somatique et la psychiatrie est nécessaire pour assurer un suivi cohérent ;
- Les stratégies d'accompagnement doivent inclure un soutien psychologique, des interventions motivationnelles et l'implication des proches lorsque cela est possible ;
- La prise en compte des effets secondaires psychiques de certains traitements immunomodulateurs est également indispensable.

► **Approche transversale et coordination**

Dans toutes ces situations de vulnérabilité, la réussite du parcours de soins repose sur :

- Une approche individualisée, tenant compte des capacités cognitives, fonctionnelles et sociales du patient ;
- Une coordination renforcée entre les différents acteurs (médecins généralistes, spécialistes, psychiatres, gériatres, structures médico-sociales, aidants) ;
- La mise en place de relais de proximité, comme les réseaux maladies rares, les plateformes de coordination médico-sociales et les associations de patients.

10. Activité physique adaptée

► Recommandations générales

Il n'existe pas de recommandations spécifiques propres aux VAA. Toutefois, la pratique régulière d'une activité physique, en privilégiant les exercices non traumatisants (par exemple natation, cyclisme, marche rapide, activités aquatiques, Pilates...), est largement encouragée. Aucune étude n'a montré d'exacerbation de l'inflammation directement attribuable à l'exercice.

► Bénéfices attendus

Les données issues des maladies chroniques montrent que l'activité physique adaptée :

- Améliore la douleur, la mobilité articulaire et les capacités physiques (aérobie, force musculaire, équilibre, proprioception) ;
- Soutient la qualité de vie, la santé psychologique et le lien social ;
- Contribue à limiter le risque de surpoids, facteur aggravant la charge articulaire et métabolique ;
- Prévient les complications liées à la sédentarité (diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, ostéoporose).

► Freins à la pratique

Malgré un bon contrôle de la maladie, les patients présentent souvent une condition physique diminuée et une activité restreinte par rapport aux sujets sains. Les principaux obstacles sont :

- La sévérité et la variabilité des symptômes ;
- La fatigue et les effets secondaires des traitements ;
- La crainte d'une aggravation de la maladie ;
- Un manque de repères ou d'accompagnement pour une reprise sécurisée.

Ces difficultés peuvent entretenir un cercle vicieux entre inactivité et maladie, renforçant la sédentarité et ses conséquences.

► Modalités pratiques

De nombreux programmes d'Activité Physique Adaptée (APA) ont montré leur efficacité dans les maladies chroniques :

- Exercices aquatiques, renforcement musculaire, endurance, yoga, Pilates, assouplissements ;
- 2 à 3 séances par semaine, de 45 à 60 minutes, idéalement encadrées par un professionnel formé ;
- Au moins un jour de repos entre les séances ;
- Adaptation selon l'âge, les limitations fonctionnelles, le degré d'autonomie et les risques médicaux.

Ces activités n'exposent pas à un risque d'aggravation et leur intégration régulière s'accompagne d'effets bénéfiques significatifs.

► Prescription et suivi

L'APA est désormais reconnue comme une thérapeutique non médicamenteuse. Elle peut être prescrite par le médecin traitant ou le spécialiste dans le cadre du parcours de soins. La prescription repose sur :

- L'évaluation des capacités physiques et des limitations du patient ;

- L'identification des freins et leviers à la pratique ;
- Un programme structuré, renouvelable, assorti d'un suivi médical et d'un retour d'expérience du professionnel encadrant.

La promotion de l'APA, notamment via les [ordonnances spécifiques](#), est donc essentielle pour les patients atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires rares, en particulier lors des périodes de stabilité de la maladie.

Annexe 1 - Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI²R

[Les centres de la filière](#)

Annexe 2 - Médicaments pouvant être associé à la survenue de vascularite

Médicaments les plus souvent à l'origine de vascularites
Allopurinol
Alpha-méthydopa
AINS
Anti-TNF-alpha
Azathioprine
Béta-lactamines
Cimétidine
Clozapine
D-Pénicillamine
Hydantoïne
Hydralazine
Kétoconazole
Lévamisole
Minocycline
Phénothiazine
Propylthiouracile
Quinidine
Quinolones
Sels d'or
Sulfamides
Thiazidiques

Médicaments les plus souvent incriminés à l'origine de vascularites associées aux ANCA
Propylthiouracile +++
Hydralazine +++
Allopurinol
Anti-TNF-alpha
Ciprofloxacine
Clozapine
D-Pénicillamine
Inhibiteurs des leucotriènes
Lévamisole
Minocycline
Phénytoïne
Sulfasalazine
Thioridazine

Annexe 3 – Score d'activité des vascularites – Birmingham Vasculitis Activity Score version 2003

Annexe I – BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003

TOTAL

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

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

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

Annexe 4 – Score de séquelles – Vasculitis Damage Index

SIGNES MUSCULO-ARTICULAIRES

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

SIGNES CUTANEO-MUQUEUX

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

SIGNES OPHTALMOLOGIQUES

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

SIGNES ORL

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

SIGNES PULMONAIRES

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

SIGNES CARDIOVASCULAIRES

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

SIGNES VASCULAIRES PERIPHERIQUES

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

SIGNES DIGESTIFS

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

REINS

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

SYSTEME NERVEUX

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

AUTRES SEQUELLES

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

TOTAL = (= nombres de cases cochées)

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. Vandebussche 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, Guillemin 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, Langs 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-Contiente 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, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 6 nov 2014;371(19):1771-80.

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, 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.

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. Goubail 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, Bompont 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, Burtay 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, Burtey 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.