

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Clément KOUNDÉ

Le 15 Avril 2021

**Tolérance et efficacité d'une induction par Rituximab, Cyclophosphamide,
ou association Rituximab/Cyclophosphamide, au cours des vascularites à
ANCA.**

Directeur de thèse : Pr Stanislas FAGUER

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU, Université de Toulouse	-	Président
Monsieur le Professeur Nassim KAMAR, Université de Toulouse	-	Assesseur
Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER, Université de Toulouse	-	Assesseur
Madame le Docteur Julie BELLIERE, Université de Toulouse	-	Assesseur
Monsieur le Docteur David RIBES, Université de Toulouse	-	Suppléant
Monsieur le Docteur Olivier COINTAULT, Université de Toulouse	-	Invité

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAP Hugues	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CONTE Jean	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RISMANN Pascal
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NQURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHE Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme IRI-DELAHAYE Moloko
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe
M. ACAR Philippe
M. ACCADBLE Franck
M. ALRIC Laurent (C.E)
Mme ANDRIEU Sandrine
M. ARNAL Jean-François
Mme BERRY Isabelle (C.E)
M. BONNEVILLE Fabrice
M. BUJAN Louis (C. E)
Mme BURA-RIVIERE Alessandra
M. BUSCAIL Louis (C.E)
M. CANTAGREL Alain (C.E)
M. CARON Philippe (C.E)
M. CHAUFOR Xavier
M. CHAYNES Patrick
M. CHIRON Philippe (C.E)
M. CONSTANTIN Amaud
M. COURBON Frédéric
Mme COURTADE SAIDI Monique
M. DAMBRIN Camille
M. DELABESSE Eric
M. DELOBEL Pierre
M. DELORD Jean-Pierre
M. DIDIER Alain (C.E)
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)
M. ELBAZ Meyer
M. GALINIER Michel (C.E)
M. GLOCK Yves (C.E)
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel
M. GOURDY Pierre
M. GRAND Alain (C.E)
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)
Mme GUIMBAUD Rosine
Mme HANAIRE Hélène (C.E)
M. HUYGHE Eric
M. KAMAR Nassim (C.E)
M. LARRUE Vincent
M. LEVADE Thierry (C.E)
M. MALECAZE François (C.E)
M. MARQUE Philippe
M. MAURY Jean-Philippe
Mme MAZEREEUW Juliette
M. MINVILLE Vincent
M. OTAL Philippe
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)
M. RITZ Patrick (C.E)
M. ROLLAND Yves (C.E)
M. ROUGE Daniel (C.E)
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)
M. ROUX Franck-Emmanuel
M. SAILLER Laurent
M. SCHMITT Laurent (C.E)
M. SENARD Jean-Michel (C.E)
M. SERRANO Elie (C.E)
M. SOULAT Jean-Marc
M. SOULIE Michel (C.E)
M. SUC Bertrand
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)
Mme URO-COSTE Emmanuelle
M. VAYSSIERE Christophe
M. VELLAS Bruno (C.E)

Psychiatrie
Pédiatrie
Chirurgie Infantile
Médecine Interne
Epidémiologie
Physiologie
Biophysique
Radiologie
Urologie-Andrologie
Médecine Vasculaire
Hépto-Gastro-Entérologie
Rhumatologie
Endocrinologie
Chirurgie Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Rhumatologie
Biophysique
Histologie Embryologie
Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Hématologie
Maladies Infectieuses
Cancérologie
Pneumologie
Thérapeutique
Cardiologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anatomie Pathologique
Endocrinologie
Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévé.
Chirurgie plastique
Cancérologie
Endocrinologie
Urologie
Néphrologie
Neurologie
Biochimie
Ophtalmologie
Médecine Physique et Réadaptation
Cardiologie
Dermatologie
Anesthésiologie Réanimation
Radiologie
Psychiatrie Infantile
Nutrition
Gériatrie
Médecine Légale
Radiologie
Neurochirurgie
Médecine Interne
Psychiatrie
Pharmacologie
Oto-rhino-laryngologie
Médecine du Travail
Urologie
Chirurgie Digestive
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Gynécologie Obstétrique
Gériatrie

M. ABBO Olivier
M. AUSSEIL Jérôme
M. BERRY Antoine
M. BOUNES Vincent
Mme BOURNET Barbara
M. CHAPUT Benoit
Mme DALENC Florence
M. DE BONNECAZE Guillaume
M. DECRAMER Stéphane
Mme FARUCH-BILFELD Marie
M. FAGUER Stanislas
M. FRANCHITTO Nicolas
Mme GARDETTE Virginie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio
M. GATIMEL Nicolas
M. GUILLEMINAULT Laurent
Mme LAPRIE Anne
M. LAURENT Camille
M. LE CAIGNEC Cédric
M. MARCHEIX Bertrand
M. MEYER Nicolas
M. MUSCARI Fabrice
M. PUGNET Grégory
M. REINA Nicolas
M. RENAUDINEAU Yves
M. SILVA SIFONTES Stein
M. SOLER Vincent
Mme SOMMET Agnès
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia
M. TACK Ivan
M. VERGEZ Sébastien
M. YSEBAERT Loïc

Chirurgie infantile
Biochimie et biologie moléculaire
Parasitologie
Médecine d'urgence
Gastro-entérologie
Chirurgie plastique et des brûlés
Cancérologie
Anatomie
Pédiatrie
Radiologie et Imagerie Médicale
Néphrologie
Addictologie
Epidémiologie
Chirurgie Plastique
Médecine de la reproduction
Pneumologie
Radiothérapie
Anatomie Pathologique
Génétique
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Dermatologie
Chirurgie Digestive
Médecine interne, Gériatrie
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Immunologie
Réanimation
Ophtalmologie
Pharmacologie
Gériatrie et biologie du vieillissement
Physiologie
Oto-rhino-laryngologie
Hématologie

P.U. Médecine généraux

Mme ROUGE-BUGAT Mario-Eve

Professeur Associé de Médecine

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSANG Sophia	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie : Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VUA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSANG Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Dominique Chauveau,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, et pour avoir partagé votre savoir au cours de mes années d'internat.

A Monsieur le Professeur Stanislas Faguer,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Tu m'as permis de clore mon internat avec un travail que j'ai apprécié réaliser. Merci pour toute ton aide, tes conseils, et ton temps. Merci également de la confiance que tu m'as accordée. C'était un grand plaisir pour moi d'avoir pu apprendre à tes côtés, que ce soit sur le plan clinique, ou fondamental. Nous avons de la chance d'avoir des personnes comme toi pour nous accompagner au cours de l'internat, et nous pousser à toujours s'améliorer. Ton enseignement didactique est précieux au sein du service. Merci pour tout cela.

A Monsieur le Professeur Nassim Kamar,

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci de ta bienveillance tout au long de mon internat, tant sur le plan professionnel, que personnel. J'ai réellement apprécié ces années de travail dans ton service. Un merci sincère.

A Madame le Docteur Julie Belliere,

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Un merci tout particulier pour ton accompagnement, ta patience, ta gentillesse, ta pédagogie, ton amour de la science et de la médecine que tu sais véhiculer. Je suis fier d'avoir fait partie de tes internes, et d'avoir pu travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur David Ribes,

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Ce n'est pas seulement le grand Néphrologue que tu es que je remercie ici. C'est aussi l'Homme, de part son humour, son implication, sa compréhension, son humanité, et les différentes valeurs qui font que l'on estime une personne. Tu fais partie des rares, qui, au cours de mon cursus, ont su me marquer sur tous les plans. Je te remercie infiniment pour tout cela. C'était un véritable honneur d'avoir pu travailler avec toi. Très amicalement, merci.

A Monsieur le Docteur Olivier Cointault,

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je te remercie pour ton apprentissage, ton compagnonnage, ton partage au cours de mes années d'internat. C'était un honneur, un plaisir, d'avoir pu apprendre à tes côtés, de rencontrer ton approche de la médecine. Merci pour la confiance que tu as pu m'accorder, pour les rythmes de tam-tam aux staffs de réanimation, pour tes conseils avisés au jeune interne que j'étais, au jeune médecin que je suis. Tu m'as permis d'acquérir une certaine maturité médicale du fait des différentes discussions que l'on a pu avoir. Le travail est important, le rire l'est aussi, tu fais partie de ceux qui conjuguent les deux à merveille : un merci très amical pour tout cela.

A Monsieur le Docteur Antoine Huart,

Que serait la néphrologie 31 sans les blagues graveleuses du Dr Huart, les moments passés à rire, les grignotages intempestifs. Un immense merci pour savoir rendre plus légère la charge de travail que nous avons. Merci pour ta bonne humeur, pour tes explications et questions pertinentes, pour ta grande disponibilité au quotidien. J'ai été très heureux d'avoir pu travailler et apprendre avec toi.

A Monsieur le Professeur Alexandre Hertig,

Pour m'avoir donné la vocation de la Néphrologie, par votre enseignement. Merci de m'avoir conseillé lorsque j'étais externe, et d'avoir su me donner l'envie de me lancer dans une spécialité dans laquelle je m'épanouis pleinement.

A ma Mère,

Tu as toujours dit que nous étions arrivés là où nous sommes grâce à notre seul travail. Je me permets de te corriger en précisant que sans toi, qui a toujours su nous accompagner, prendre soin de nous, nous protéger, nous n'en serions pas là, je n'en serais pas là. Tu sais tout l'amour que je te porte, tu sais toute l'estime que j'ai pour toi. Un immense, gigantesque merci à toi Maman. Je sais que tu es très fière de nous, je suis encore plus fier d'avoir une mère comme toi. Je t'aime.

A mon Père,

Je ne sais pas si tu peux me voir d'où tu es. J'espère que tu es fier de ton fils, qui suit tes pas en prêtant à son tour le serment d'Hippocrate. Tu m'as inspiré dans cette vocation. Je ne t'oublie pas. Merci Papa.

A Claire, mon amour,

Je ne te remercierai jamais assez pour ton accompagnement au quotidien, pour ton soutien inestimable. Merci d'avoir su me faire prendre du recul, de m'avoir aidé à savoir quel avenir je souhaite. Je me souviens évidemment de nos premiers regards en Néphrologie, nous voilà 5 ans plus tard, avec un magnifique enfant. Tu m'as offert la plus belle chose qui soit, une famille. Je suis comblé, heureux, de partager ma vie avec toi. Merci pour tout ma chérie. Je t'aime.

A Léon, mon fils,

Je ne peux pas dire que tu m'auras aidé à écrire cette thèse, avec tes nombreux réveils nocturnes..! Mais une chose est sûre : je suis très fier que tu aies pu y assister. Mon amour pour toi est sans limite. Tu me combles de bonheur. Je souhaite que tu gardes ton sourire, et que je sache te rendre heureux, j'y veillerai sans aucun doute. Je t'aime mon fils.

A Wilfried, Anaïs, Mathieu, Bernard et Polo,

Difficile de trouver les mots justes pour remercier chacun de vous, individuellement, et collectivement. Je suis le plus fier des frères, de pouvoir faire partie d'une fratrie comme la nôtre. Vous êtes partie intégrante de mon équilibre. Un immense merci à tous pour ce que vous êtes, pour ce que nous sommes ensemble.

A Charlie,

Mon fidèle chat qui m'a quitté trop tôt. Merci de m'avoir tenu compagnie pendant les longues heures passées à travailler.

A Julien Carrillo,

Mon compagnon de route. Je suis très heureux d'avoir vécu cet internat de Néphrologie avec toi mon frérot.

A Serigne, Souad,

Les amis, merci du fond du cœur d'avoir accompagné mes premiers pas d'interne de Néphrologie. Au-delà des médecins de qualité que vous êtes et que j'estime, j'ai découvert des personnes au grand cœur, et je suis heureux de vous compter parmi mes amis proches.

A Omar, Daniel, et Aurélien,

Le quatuor de la Pitié. Merci pour ces années d'externat. On en aura vécu des choses ensemble, et je crois que ce n'est pas près de s'arrêter ! Merci d'avoir été là les amis.

A mes chefs de Clinique, Antoine Delarche, David Milongo, Inès Ferrandiz, Gaëlle Dorr, Nelly Candela, Damien Guinault, Olivier Roques, Amandine Darres, Olivier Marion,

Merci pour votre accompagnement, vos conseils, votre patience, votre transmission de savoir. Vous êtes les premiers acteurs de notre apprentissage en pratique clinique, et vous avez su le faire avec brio. Merci à chacun de vous pour tout cela.

A l'ensemble des praticiens du DNTD, Dr Guitard, Dr Del Bello, Dr Hebral, Dr Lavayssière, Dr Nogier, Dr Bernadet, Dr Seigneuric, Dr Esposito,

Un grand merci à tous pour votre accompagnement. Merci d'avoir su m'accorder votre confiance, mais aussi d'avoir su me dire quand ça n'allait pas, afin que je m'améliore. Chacun de vous m'a fait grandir en Néphrologie. Je ne vous remercierai jamais assez pour cela.

A mes cointernes : Bénédicte, Mathilde, Chloé, Alexis.P, Clotilde, Joseph, Anna, Maeva, Marie, Alexis.C, Clara, LNLHM, le bon P-O, Eloïse, Nicolas, Charlotte, Asma, Rémi, Sofiane, Lucas, Sarah, Thomas, Léa et Vivi, Pierre, Ghattas, Nicole, Vincent, Aliénor, Morgane, Christopher, Ruben,

Tous autant que vous êtes, du plus vieux au plus jeune, merci pour tous les moments passés. Merci pour votre soutien et votre aide dans les moments compliqués. Je crois qu'on peut le dire, on a tout de même du mérite. Je vous souhaite à tous de vous épanouir au mieux dans cette belle spécialité. Je souhaite également que l'esprit de cohésion et de soutien entre internes ne se tarisse jamais, cette bulle d'oxygène est précieuse, et vous l'avez très bien préservée jusqu'à maintenant. Merci à tous du fond du cœur, vous m'avez permis de garder un super souvenir de mon internat.

Aux internes fraîchement arrivés : Emma, Charlotte, Rayane,

J'espère vraiment que vous vous plairez autant que moi en Néphrologie. Soyez les bienvenus dans la spécialité. Ce ne sera pas toujours facile, mais ça en vaut clairement la peine !

Au Dr Fortenfant,

Merci pour votre disponibilité, ainsi que pour les images fournies pour ce manuscrit.

A Célia,

Un immense merci pour ton aide plus que précieuse pour le recueil de données !

Au Docteur Magali Colombat et aux internes d'anatomo-pathologie,

Merci infiniment Magali pour ce dernier semestre partagé. C'était un honneur de pouvoir travailler avec toi, et un réel plaisir. Merci de m'avoir tant appris sur l'histologie rénale.

Merci également à l'ensemble des internes d'anatomo-pathologie, pour votre bienveillance et votre sympathie. J'ai passé un très bon semestre grâce à vous.

A toutes les équipes soignantes du DNTO, de Néphrologie, de Transplantation, de Réanimation, de Dialyse aiguë et chronique, et d'Aphérèse.

Je vous adresse ici mes remerciements plus que sincères pour avoir su m'accompagner, m'écouter, me faire confiance, mais aussi me conseiller. Vous êtes un pilier du DNTO, et ce fut un honneur et un plaisir de travailler à vos côtés.

Aux Néphrologues d'Occitanie,

Un grand merci aux Néphrologues de la région qui ont su m'accorder leur confiance lors de mes différents remplacements. Un merci particulier aux Dr Josse et Cardeau.

A Marie-Claude, Maud, Cécile, Marie-Camille,

Les secrétaires, agent d'accueil et assistante sociale de compétition du DNTO. Merci d'avoir démêlé tant de situations compliquées, merci de votre temps et de votre aide tout au long de mon internat.

A Lenny, Lucile, Céline,

Mention spéciale pour vous les amis. Très heureux d'avoir croisé votre chemin. Merci d'avoir rendu les journées et les nuits à l'UTO1 drôles et sympa, et de m'avoir accompagné pendant l'internat. Merci également d'avoir rendu la pose des cathéters plus confortable en acceptant de m'essuyer le front !

A Maudus, Soraya, Caro, Sophie, Maï, Francesca, Max,

Vous faites partie de mes débuts en 31, merci pour vos rires et sourires.

A Pierre, Johanna, Bruno et Justine,

Merci, tout simplement. Vous savez tout le bien que je pense de vous. Merci du fond du cœur.

A Guillaume, Axel, Max, Ben, Tof, Kevin, Antoine, Julien, Chris, Cam & Flo,

Merci d'avoir été une soupape, de m'avoir permis de me changer les idées, de me sortir la tête de la médecine pour décompresser. Merci de faire partie de ma vie, c'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

La thèse est l'aboutissement de longues années d'études, de sacrifices, de moments de doute, mais aussi de moments de joie. De moments de remise en question, mais aussi de moments de fierté. De moments de labeur, mais aussi de moments de fête.

Je remercie du fond du cœur, toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler, apprendre, depuis mes premiers pas à la Faculté de Médecine de la Pitié-Salpêtrière, jusqu'à maintenant.

Je remercie du fond du cœur, toutes les personnes qui m'ont accompagné, de près ou de loin. Vous m'avez permis d'arriver jusqu'ici, de trouver une voie où je m'épanouis et suis heureux.

Un énorme merci à chacun de vous.

SOMMAIRE

RESUME	1
INTRODUCTION	2
1) <u>Etymologie et historique des vascularites</u>	2
i) La granulomatose avec polyangéite (GPA)	2
ii) La polyangéite microscopique	3
iii) La polyangéite granulomateuse à éosinophiles	3
2) <u>Classifications des vascularites</u>	4
3) <u>Physiopathologie des vascularites à ANCA</u>	5
i) La mort cellulaire du polynucléaire neutrophile	5
ii) Formation des ANCA	5
iii) Rôle pathogène des ANCA	7
iv) Cascade inflammatoire	7
4) <u>Les vascularites à ANCA : épidémiologie, présentation clinique et outils diagnostiques</u>	9
i) La granulomatose avec polyangéite (GPA)	9
ii) La polyangéite microscopique	12
iii) La polyangéite granulomateuse à éosinophiles	12
iv) La glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune isolée	13
5) <u>Evolution des thérapeutiques, et effets indésirables connus</u>	13
i) Evolution des thérapeutiques	13
ii) Corticoïdes	16
iii) Cyclophosphamide	17
iv) Rituximab	18
v) Mesures prophylactiques communes à l'administration du Rituximab ou Cyclophosphamide	20
6) <u>Objectifs de l'étude</u>	20
METHODES	22
RESULTATS	24
1) <u>Caractéristiques des patients au diagnostic</u>	24
i) Caractéristiques démographiques de la population	24
ii) Présentation clinique au diagnostic	25
iii) Données biologiques au diagnostic	27
iv) Traitement d'induction et corticothérapie	27

2) <u>Efficacité</u>	28
i) Pronostic vital à 6 et 12 mois	28
ii) Obtention d'une rémission à 6 et 12 mois	29
iii) Rechute au cours du suivi	30
iv) Pronostic rénal à 6 et 12 mois	31
 3) <u>Tolérance du traitement</u>	 32
i) Evènements indésirables hématologiques	32
ii) Evènements indésirables infectieux	33
iii) Evènements indésirables néoplasiques	35
iv) Evènements indésirables cardio-vasculaires	36
 DISCUSSION	 37
 CONCLUSION	 39
 BIBLIOGRAPHIE	 40

RÉSUMÉ

Introduction : La non-infériorité du Rituximab comparé au Cyclophosphamide a été démontrée dans l'obtention d'une rémission des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA). Néanmoins, il existe peu de données sur la tolérance de ces traitements au cours du suivi.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, comparant des patients atteints de vascularite à ANCA, ayant reçu comme traitement d'induction du Rituximab (RTX), du Cyclophosphamide (CYC) ou une association de Rituximab et Cyclophosphamide (RTX + CYC). L'objectif principal était de comparer l'efficacité des traitements sur l'obtention d'une rémission ; et sur le pronostic vital et rénal à 6 et 12 mois. Le second objectif était de comparer la tolérance des traitements concernant la survenue d'évènements indésirables hématologiques, infectieux, néoplasiques et cardiovasculaires.

Résultats : 241 patients ont été inclus : 73 traités par RTX, 139 traités par CYC, et 29 traités par RTX + CYC. L'obtention d'une rémission était comparable entre les groupes. Les pronostics vital et rénal étaient également comparables entre les groupes. Concernant la tolérance, la survenue d'une anémie ($p = 0,014$) et d'une hémorragie ($p = 0,037$) était plus importante dans le groupe RTX + CYC. La survenue d'évènements infectieux, néoplasiques ou cardiovasculaires était comparable entre les groupes.

Conclusion : Notre étude montre à nouveau une équivalence d'efficacité du RTX comparé au CYC et à l'association RTX + CYC sur l'obtention d'une rémission de la maladie, ainsi que sur le pronostic vital et rénal. La survenue d'évènements indésirables était comparable entre les groupes, hormis pour la survenue d'épisodes d'anémie et d'hémorragie, plus importante dans le groupe RTX + CYC.

I- INTRODUCTION

1) Etymologie et historique des vascularites à ANCA

Le terme « vascularite » vient du latin *vasculum*, qui signifie le vaisseau, et du suffixe « -ite » du grec ancien *-ῖτις, -ītis* : inflammation. La vascularite est donc, *stricto sensu*, une inflammation de la paroi vasculaire artérielle, capillaire, ou veineuse, conduisant à une altération de celle-ci, avec une atteinte aussi bien de l'endothélium que la média ou l'adventice. Ce terme regroupe néanmoins différentes entités, avec des maladies bien individualisées aux phénotypes différents, qui varient en fonction de la taille des vaisseaux atteints, et de la physiopathologie de chacune de ces maladies.

La périartérite noueuse (PAN) est l'une d'elle, décrite dès 1755 par Antonio Matani, à Florence, avec l'observation d'un jeune homme présentant de nombreux faux anévrysmes dispersés dans plusieurs vaisseaux. C'est finalement A.Kussmaul et R.Maier⁽¹⁾ qui en font la description la plus détaillée en 1866 et nomment la maladie « périartérite noueuse ». Elle est caractérisée par des trajets artériels des moyens ou petits vaisseaux, indurés et nodulaires, siège d'une inflammation touchant les trois tuniques artérielles (transmurale). L'architecture vasculaire est détruite et peut donner lieu à une dilatation anévrysmale. La PAN peut être primitive mais est souvent secondaire à l'hépatite B.

Parmi les vascularites des petits vaisseaux, on compte les vascularites à ANCA :

i) La granulomatose avec polyangéite (GPA)

La polyangéite granulomateuse, anciennement appelée granulomatose de Wegener, est probablement décrite pour la première fois en 1931 par Heinz Klinger⁽²⁾, médecin à l'hôpital La Charité à Berlin. Il rapporte l'histoire d'un patient de 70 ans, physicien, présentant une sinusite destructrice, une polyarthrite, de la fièvre, et une glomérulonéphrite avec insuffisance rénale. L'autopsie de ce patient ramènera un granulome splénique, des lésions glomérulaires et une artérite semblable à la PAN déjà connue alors. Klinger décrit d'ailleurs son cas sous le terme de « forme frontière de la PAN ».

C'est finalement Friedrich Wegener⁽³⁾ qui réalise de 1936 à 1939 une étude détaillée de cette maladie qui porte son nom jusqu'en 2011. Elle sera ensuite renommée « granulomatose avec polyangéite » par les sociétés savantes⁽⁴⁾ (American College of Rheumatology, American Society of Nephrology, et European League Against Rheumatism), devant le passé nazi du Dr Wegener.

En 1985, Hall van der Woude⁽⁵⁾ fait avancer la connaissance de la GPA avec la découverte dans le sérum des malades, d'autoanticorps réagissant avec le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (PNN), les cANCA (cytoplasmic Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies). Ces anticorps sont dirigés contre la protéinase-3⁽⁶⁾, une enzyme des PNN dont le rôle exact n'est pas connu, mais étant impliquée dans la génération de peptides antimicrobiens.

ii) La polyangéite microscopique (PAM)

La PAM est initialement considérée comme une forme singulière de PAN, où les lésions observées sont microscopiques. La première observation est germanique, à Berlin, en 1878, par le clinicien P.S Meyer⁽⁷⁾. Mais c'est en 1923 qu'apparaît pour la première fois le terme de PAN microscopique dans une publication de Friedrich Wohelwill⁽⁸⁾. Les manifestations sont essentiellement rénales avec la description de glomérulonéphrite segmentaire nécrosante d'évolution rapide, comme le décrivent Wainwright et Dawson⁽⁹⁾.

En 1982, la PAM devient bien distincte de la PAN, grâce à Davies⁽¹⁰⁾, avec la découverte dans le sérum de patients, d'autoanticorps type pANCA (perinucleolar ANCA). Finalement, l'antigène contre lequel est dirigé l'anticorps est identifié en 1988 par RJ Falk et CJ Jennette⁽¹¹⁾ : c'est la myéloperoxydase (MPO), une enzyme participant à la formation de dérivés réactifs de l'oxygène au sein des neutrophiles.

iii) La polyangéite granulomateuse à éosinophiles (EGPA)

De même que les autres entités de vascularites à ANCA, l'EGPA est initialement considérée comme une présentation particulière de PAN, où l'on voit des manifestations pulmonaires comme l'asthme ainsi qu'une hyperéosinophilie. Cette observation est faite dès 1914 par Monckenberg et Lamb⁽¹²⁾. Plus tard, Jakob Churg et Lotte Strauss⁽¹³⁾ en font une description définitive, et en feront une maladie éponyme, dans laquelle on trouve également la présence de pANCA, qui réagissent avec la MPO⁽¹⁴⁾.

Elle a plus tard été renommée polyangéite granulomateuse à éosinophiles, simplement dans un souci de nom descriptif : en effet, Churg et Strauss n'appartenaient en rien au régime nazi.

2) Classification des vascularites

Une classification a été pour la première fois proposée par la conférence de consensus de Chapel Hill en 1994⁽¹⁵⁾, puis révisée en 2012⁽¹⁶⁾. Elle tente de classer les différentes vascularites selon l'atteinte vasculaire principale qu'elles représentent. **Fig 1**

L'objet de ce travail porte sur les vascularites à ANCA, qui atteignent la paroi des petits vaisseaux, dont nous détaillerons les phénotypes et outils diagnostiques ultérieurement.

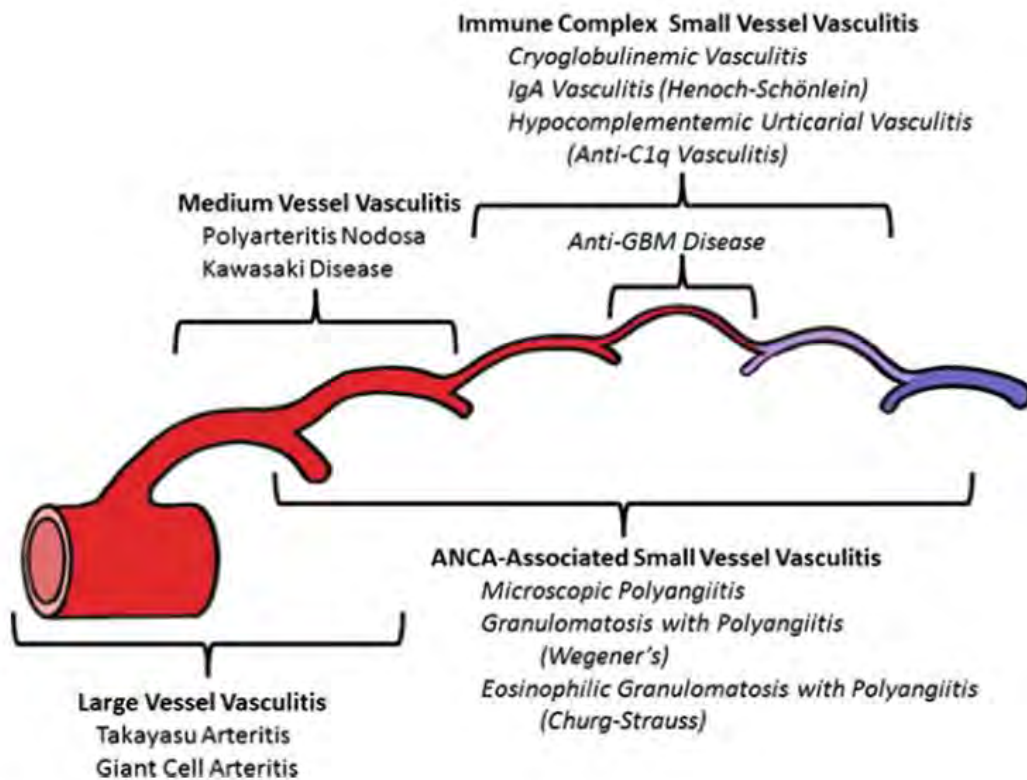


Figure 1. Classification des vascularites selon la conférence de consensus de Chapel Hill révisée en 2012.

3) Physiopathologie des vascularites à ANCA

La compréhension de la physiopathologie des vascularites à ANCA est plus claire d'années en années, grâce aux efforts de recherche sur le sujet. Elle met en jeu des interactions entre les différentes cellules de l'immunité innée (polynucléaires neutrophiles (PNN), monocytes et macrophages), les cellules de l'immunité acquise (lymphocytes B et T, cellules dendritiques) et les cellules résidentes (cellules endothéliales et fibroblastes).

i) La mort cellulaire du polynucléaire neutrophile

Il existe de manière physiologique trois voies de mort cellulaire pour les PNN^{(17), (18), (19)} :

-*La nécrose* : après avoir été recrutés sur un site infectieux, le contexte cytokinique pro-inflammatoire active les PNN qui déversent le contenu de leurs granules permettant de débiter la défense immunitaire contre l'infection. Ceci aboutit à une mort du PNN, ses débris cellulaires sont ensuite éliminés par des inhibiteurs spécifiques et par phagocytose via les macrophages.

-*L'apoptose* : après une durée de vie moyenne de 5 jours en l'absence de stimulus inflammatoire, le neutrophile entre en apoptose. Ce processus permet de réaliser une mort silencieuse, via une phagocytose des macrophages, après que le neutrophile ait exprimé des signaux d'apoptose.

-*La « NETose »* : les neutrophiles auraient également la capacité de « piéger » un agent pathogène, en expulsant leur propre contenu et matériel génétique, formant ainsi une matrice extracellulaire fibrillaire capable de piéger l'agent infectieux (bactérie par exemple). Ceci permettrait de minimiser les dommages des cellules avoisinantes, mais exposerait également l'ensemble du contenu des neutrophiles, pouvant alors être source d'auto-immunité. Ce mécanisme se nomme la NETose pour « Neutrophil Extracellular Traps ». Les composants de la NETose ainsi que le matériel piégé sont ensuite éliminés par les macrophages.

Un défaut de régulation d'une de ces voies, peut mener à une exposition anormale du matériel intracellulaire du PNN, aboutissant à une auto-immunité.

ii) Formation des ANCA

Les auto-antigènes, que représentent la PR3 et la MPO, sont localisées dans les granules azurophiles du PNN (granules primaires qui contiennent des agents antibactériens), et sont impliquées dans les mécanismes microbicides, bien que leur structure et fonction soient très différentes. Il faut cependant noter qu'une partie des PNN ont une expression membranaire de PR3 de manière physiologique ; et qu'après un stimulus inflammatoire, la PR3 et la MPO peuvent être exprimés à leur surface. La MPO est la seule enzyme de l'organisme à pouvoir produire des oxydants chlorés ; alors que la PR3 est impliquée dans la génération de peptides antimicrobiens⁽²⁰⁾. Ils sont normalement à l'abri du système immunitaire en étant stockés dans

les granules intracytoplasmiques, et sont rapidement « nettoyés » après la dégranulation par des inhibiteurs spécifiques : l' α 1-antitrypsine pour la PR3, et la céruloplasmine pour la MPO.

Un défaut d'apoptose des neutrophiles, ou un défaut d'élimination des débris cellulaires après nécrose du PNN, révélerait alors les antigènes cryptiques que sont la MPO et la PR3. Ces antigènes peuvent ensuite être assimilés par les cellules dendritiques, qui par présentation antigénique médiée par le complexe majeur d'histocompatibilité, induisent une auto-immunité. Des données *in vivo* appuient cette hypothèse : en effet, l'injection de neutrophiles apoptotiques à des rats syngéniques provoque la production d'ANCA⁽²¹⁾.

Les ANCA sont des auto-anticorps dirigés contre la MPO ou la PR3. Ils sont détectés grâce à une technique d'immunofluorescence (IF) indirecte : le sérum du patient est incubé avec des neutrophiles humains normaux, puis un anticorps dirigé contre la partie constante (Fc) de l'immunoglobuline, et doté d'un fluorochrome, est ajouté. Il permet de dévoiler par fluorescence les auto-anticorps présents chez le patient. L'aspect des ANCA en IF peut prendre deux aspects différents : une localisation cytoplasmique (cANCA) ou périnucléaire (pANCA). Cette répartition de la fluorescence est en fait due à l'agent de fixation des neutrophiles sains sur la lame : l'éthanol. Ce dernier permet de séparer du granule azurophile la MPO, qui se fixera ensuite à la paroi nucléaire donnant un aspect de fluorescence périnucléaire ; la PR3 quant à elle, n'est pas sensible à l'éthanol, et va conserver une localisation cytoplasmique⁽²²⁾.

Fig 2. La spécificité des ANCA est ensuite confirmée par un test ELISA.

Enfin, des prédispositions génétiques participeraient à la formation des ANCA^{(23), (24)}.

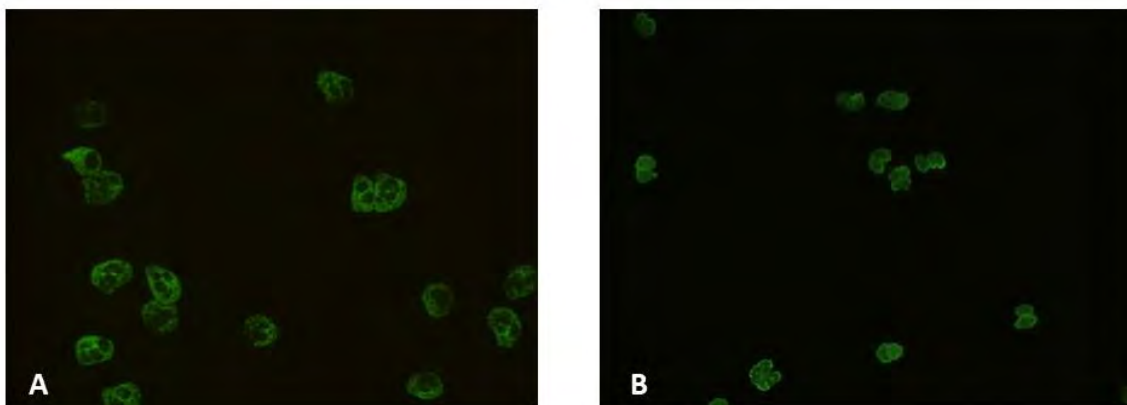


Figure 2. **A.** Immunofluorescence cytoplasmique (aspect cANCA correspondant à la PR3) ; **B.** Immunofluorescence périnucléaire (aspect pANCA correspondant à la MPO). Images fournies par le Dr Fortenfant, immunologiste, CHU de Toulouse.

iii) Rôle pathogène des ANCA

In vitro, les ANCA sont capables d'activer les PNN et de déclencher leur dégranulation, lorsque ceux-ci ont été stimulés au préalable par des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α ⁽²⁵⁾. En effet, comme cité précédemment, lors d'un stimulus inflammatoire, le PNN exprime à sa surface la MPO et la PR3. Au contact des ANCA, le PNN qui exprime les antigènes à sa surface est activé.

In vivo, plusieurs données confirment le caractère pathogène des ANCA : il a été démontré dans un modèle de souris invalidées pour le gène de la MPO, puis immunisées par la MPO avec développement d'anticorps anti-MPO. Le transfert de cellules spléniques de ces animaux à des souris immunodéprimées (RAG2 mutées, c'est-à-dire sans lymphocyte T ou B) ou d'anticorps MPO purifiés à des souris immunodéprimées, ou immunocompétentes, induit une glomérulonéphrite extra-capillaire⁽²⁶⁾. Par ailleurs, dans ce modèle dépendant des neutrophiles, il a pu être mis en évidence que l'activation des PNN résulte aussi en une activation de la voie alterne du complément avec C5aR comme principal récepteur impliqué⁽²⁷⁾.

Enfin, le développement d'un syndrome pneumo-rénal chez un nouveau-né d'une mère porteuse d'une polyangéite microscopique, atteste de la pathogénicité des ANCA anti-MPO chez l'homme.

En ce qui concerne les anti-PR3, leur rôle pathogène est moins clair mais des données *in vivo* sont en faveur de leur pathogénicité : des souris au système immunitaire humanisé (après reconstitution de la moelle osseuse avec des progéniteurs myéloïdes humains), traitées avec des ANCA anti-PR3 de patients atteints de GPA, développent dans un tiers des cas une glomérulonéphrite et/ou une capillarite pulmonaire⁽²⁸⁾.

iv) Cascade inflammatoire

Finalement, la physiopathologie des vascularites à ANCA résulte d'une interaction complexe entre les différents acteurs de l'immunité. **Fig 3**

Le schéma classique commence par un stimulus inflammatoire (souvent une infection ORL) menant à une préactivation du PNN via la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ceci entraîne l'expression d'intégrines permettant l'adhérence à l'endothélium du PNN. Cela augmente par ailleurs l'expression de la PR3 et MPO à la surface des PNN, les rendant accessibles aux ANCA circulants. Les PNN activés vont alors dégrader l'endothélium via la libération de dérivés réactifs de l'oxygène et de protéases.

Il est possible que des complexes antigènes-anticorps soient formés localement avec les ANCA amplifiant la réaction inflammatoire et le recrutement des neutrophiles. Il est également suggéré qu'il y ait un défaut de régulation de l'apoptose des PNN et de leur

phagocytose par les macrophages. En résulte la persistance de PNN apoptotiques et/ou nécrotiques sur le site inflammatoire perturbant la résolution de l'inflammation et favorisant l'auto-immunité.

Les PNN activés synthétisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et/ou immunomodulatrices dont le facteur BAFF favorisant la différenciation et l'activité des lymphocytes B. L'inflammation est également amplifiée par un déséquilibre dans les différentes sous-populations de lymphocytes T, en particulier une diminution des lymphocytes T régulateurs au profit des T effecteurs. Les lymphocytes Th17 dont l'activité est augmentée vont également contribuer à recruter les neutrophiles. Dans ce contexte inflammatoire, les lymphocytes B et T activés, les macrophages et les cellules dendritiques vont former le granulome, entretenant les interactions cellulaires nécessaires au maintien de l'auto-immunité⁽²⁹⁾. **Fig 3**

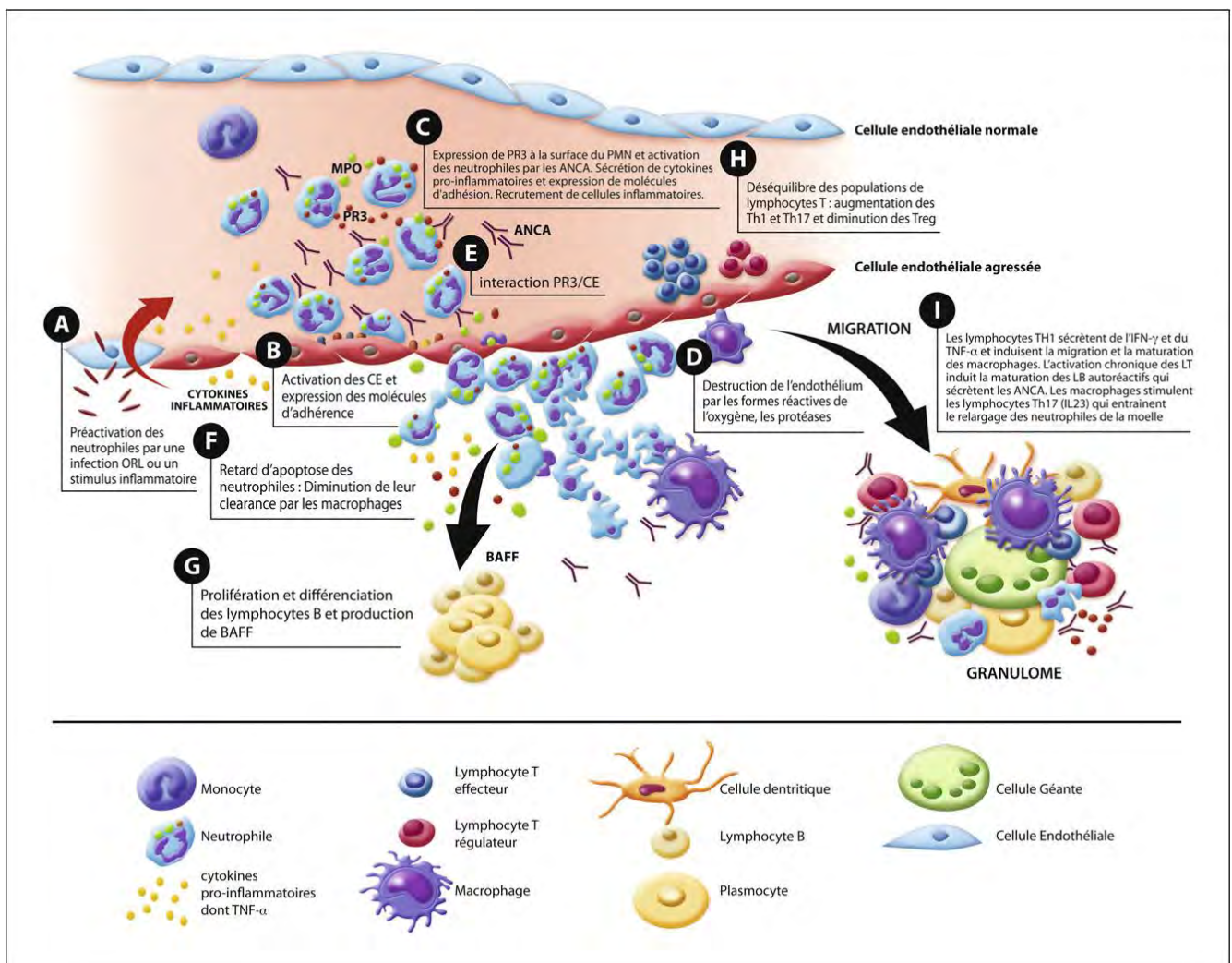


Figure 3. Physiopathologie des vascularites à ANCA montrant les interactions entre les différents acteurs de l'inflammation et de l'immunité. D'après Mouthon et al, La Presse Médicale, 2012.

4) Les vascularites à ANCA : épidémiologie, présentation clinique et outils diagnostiques

Les vascularites à ANCA sont des maladies rares (moins d'une personne atteinte sur 2000, selon la définition admise en Europe). Néanmoins, le développement d'outils diagnostiques, l'amélioration des traitements au cours des dernières décennies, avec un meilleur pronostic de ces maladies, permet de mieux les connaître et les décrire.

i) La granulomatose avec polyangéite

La GPA est une vascularite nécrosante associant une inflammation de la paroi vasculaire et une granulomatose péri- et extravasculaire. C'est une maladie rare : son incidence et sa prévalence sont estimées respectivement à 2-12 cas/an/million d'habitants et 24-218 cas/million d'habitants. Sa distribution suit un gradient nord-sud au niveau mondial, mais également au niveau européen : en effet l'incidence augmente de 4,9 à 10,6 cas/million d'habitant/an selon qu'on se trouve en Espagne ou en Norvège respectivement ; la prévalence quant à elle augmente de 20 à 150 par million d'habitants^{(30),(31),(32)}.

La suspicion clinique de la GPA se base sur un faisceau d'arguments. Bien souvent, la maladie évolue déjà depuis quelques mois de manière insidieuse, avec des symptômes aspécifiques sur lesquels il est difficile d'évoquer d'emblée le diagnostic (rhinite croûteuse, sinusite, arthralgies, fièvre...), jusqu'au moment où la présentation peut devenir explosive.

Les symptômes sont variés, les manifestations se présentent le plus souvent au niveau de la sphère ORL (rhinite croûteuse, sinusite chronique, sténose sous-glottique, trouble auditif ≈ 90% des patients), des voies aériennes respiratoires (nodules excavés, infiltrats, pleurésie, hémorragie intra-alvéolaire... ≈ 90% des patients), et au niveau rénal^{(33),(34),(35),(36)}. Néanmoins, des manifestations dans bien d'autres organes ont été observées. **Fig 4**

Les anomalies rénales sont présentes chez 80% des patients, bien que moins de 20% des patients aient une présentation néphritique au moment du diagnostic⁽³³⁾. Elles se manifestent biologiquement, le plus souvent, par un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive, caractérisé par une insuffisance rénale rapidement progressive associée à un syndrome glomérulaire. Elles sont le résultat d'une atteinte de la micro-vascularisation rénale, avec sur le plan histologique, une glomérulonéphrite extra-capillaire ou « à croissants », caractérisée par une prolifération extra-capillaire. On qualifie cette prolifération extra-capillaire de « pauci-immune » : en effet, l'étude en immunofluorescence montre l'absence ou la faible abondance de dépôts d'immunoglobulines et de complément. Ce terme peut être considéré comme inadapté, dès lors qu'une participation immune à ces lésions est indéniable.

Le « Birmingham Vasculitis Activity Score » ou BVAS, est un score permettant d'apprécier l'activité de la maladie en fonction des différentes atteintes⁽³⁷⁾. La rémission clinique est obtenue si le BVAS est égal à 0.

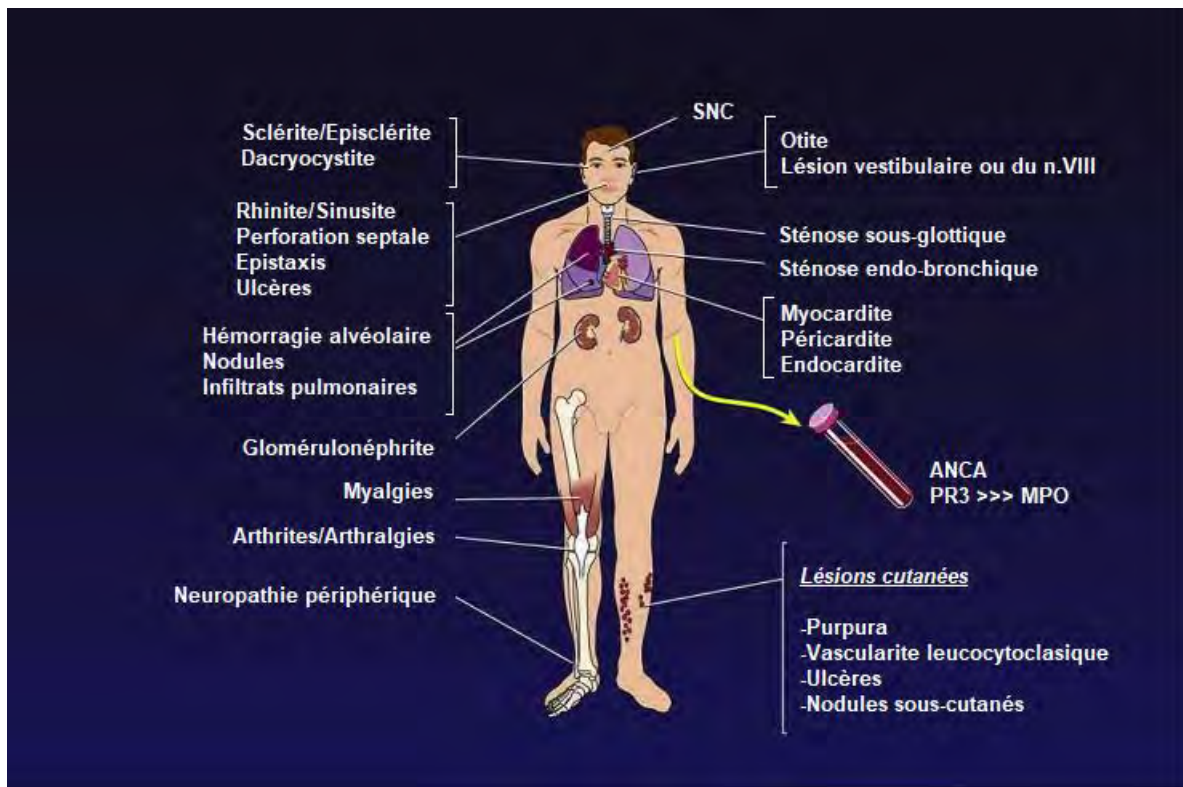


Figure 4. Manifestations cliniques de granulomatose avec polyangéite, adapté d'après Tarabishy et al. 2010⁽³⁸⁾. SNC = Système nerveux central.

L'histologie est un axe majeur pour le diagnostic des vascularites. Outre le rein, la biopsie à visée diagnostique peut concerner n'importe quel organe atteint. En néphrologie, la biopsie a un double intérêt : à la fois pronostique, et diagnostique. **Fig 5**

Sur le plan biologique, la présence d'ANCA de type cANCA, avec une spécificité principalement PR3, est présente chez 90% des patients présentant une GPA active. A noter que les patients avec GPA peuvent présenter une spécificité MPO dans de rares cas (environ 5%)⁽³⁹⁾.

Il existe un score pronostique proposé par le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV), le Five Factor Score (FFS). Le FFS initial publié en 1996 concernait la PAN et l'EGPA exclusivement. Le FFS révisé en 2009 et publié en 2011 inclut l'ensemble des vascularites nécrosantes systémiques, avec l'ajout de la GPA notamment. Ce score distingue les formes de bon (FFS = 0) ou de mauvais (FFS $\geq$ 1) pronostic avec pour seul critère de mesure la mortalité⁽⁴⁰⁾. Chacun des items suivants compte pour un point :

- Créatininémie > 150 μ mol/l
- Insuffisance cardiaque clinique
- Atteinte digestive grave
- Atteinte ORL

Enfin, après la première année de suivi, les complications cardio-vasculaires représentent la première cause de décès au cours des vascularites associées aux ANCA. Une étude (STATVAS) est en cours pour évaluer l'intérêt d'un traitement par statines chez les patients sans indication formelle à une prévention du risque cardio-vasculaire.

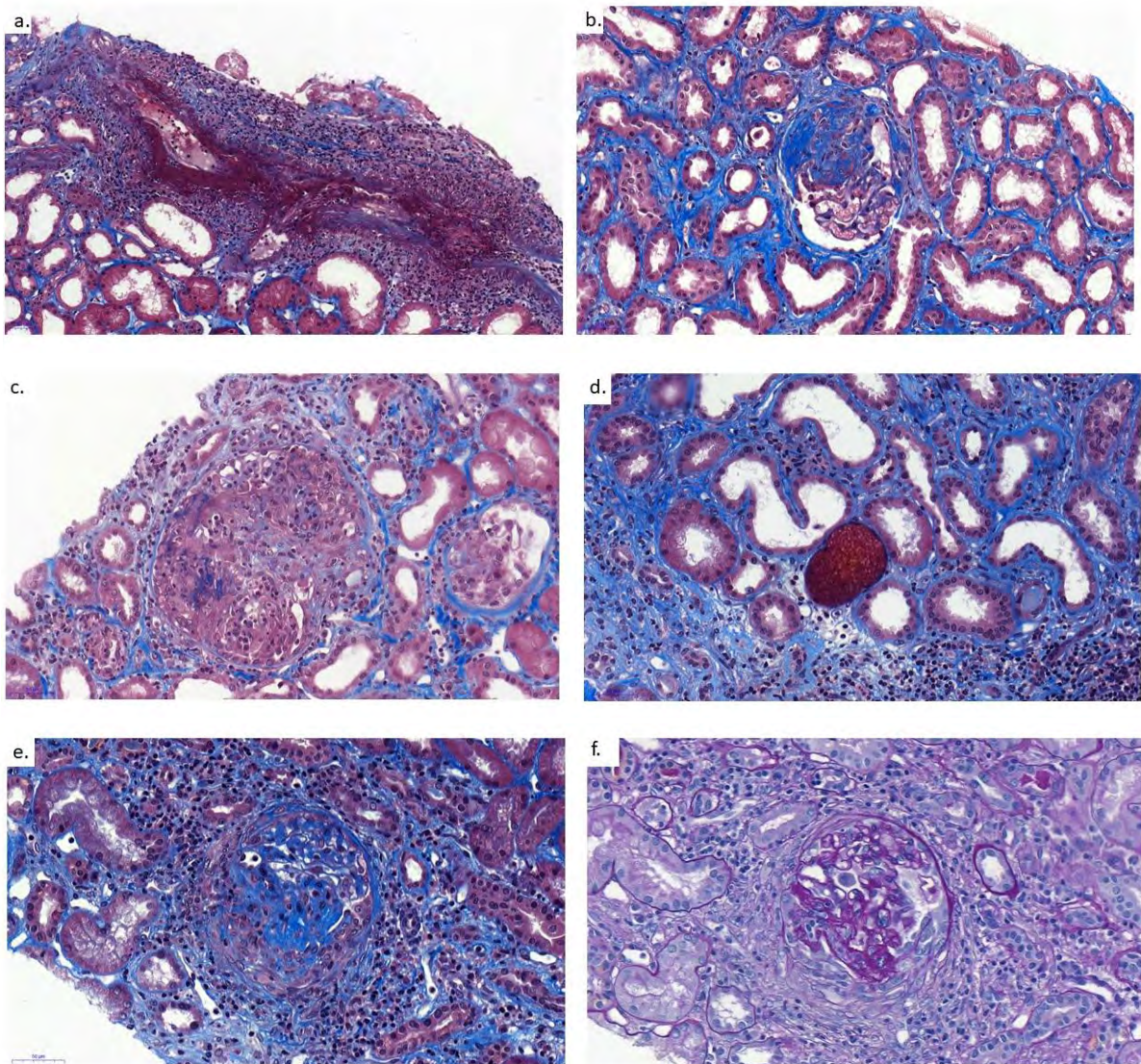


Figure 5. Coupes histologiques de biopsie rénale de patients atteints de vascularite à ANCA. Images fournies par le Dr Colombat, Anatomopathologiste, CHU de Toulouse. (**a-e** : Trichrome de Masson ; **f** : Periodic Acid Schiff (PAS)) **a.** Artérite avec nécrose fibrinoïde de la paroi, et réaction inflammatoire au contact. **b.** Croissant fibreux segmentaire, témoin d'une poussée antérieure de vascularite. **c.** Croissant cellulaire circonférentiel, témoin d'un processus inflammatoire actif, associé à une zone glomérulaire de nécrose fibrinoïde. **d.** Cylindre hématique au sein d'un tubule : l'effraction capillaire glomérulaire donne lieu à un passage des hématies dans la lumière tubulaire. **e-f.** Croissant fibro-cellulaire avec rupture de la capsule de Bowman.

ii) La polyangéite microscopique

La PAM est une vascularite nécrosante systémique caractérisée par une atteinte des petits vaisseaux histologiquement. Dans certains cas, les moyens vaisseaux peuvent être atteints. Contrairement à la GPA ou l'EGPA, la PAM ne présente pas de granulome inflammatoire sur le plan histologique. Son incidence se situe entre 6 et 8 cas/an/million d'habitants au Royaume-Uni et en Espagne, mais différentes études ont montré des différences selon la géographie et l'ethnie concernée^{(41), (42)}. Par exemple, au Japon, la PAM est la vascularite à ANCA qui prédomine nettement sur les autres⁽⁴³⁾. Sa prévalence est comprise entre 25 et 94/million d'habitants^{(32), (44)}.

Cliniquement, la PAM a des similitudes avec la GPA, mais plusieurs symptômes comme l'altération de l'état général, les arthralgies, peuvent être légers ou absents. L'atteinte systémique comprend principalement une atteinte rénale et pulmonaire, présentes chez plus de 90% et 25-60% des patients respectivement. Les manifestations ORL sont rares dans la PAM.

La présentation rénale est similaire à la GPA (syndrome de GNRP, glomérulonéphrite proliférative extracapillaire). Néanmoins, l'atteinte pulmonaire est principalement de type hémorragie alvéolaire ; les nodules ou excavations sont rares dans la PAM. La neuropathie périphérique est quant à elle relativement fréquente, présente chez 20 à 58% des patients^{(45), (46)}.

Sur le plan biologique, les ANCA anti-MPO sont présents chez environ de 75% des patients présentant une PAM⁽⁴⁷⁾.

Le FFS s'applique comme score pronostique à la PAM.

iii) La polyangéite granulomateuse à éosinophiles

L'EGPA est une vascularite nécrosante systémique avec atteinte des petits et moyens vaisseaux, caractérisée par une éosinophilie, un asthme et des manifestations extra-pulmonaires⁽⁴⁸⁾. Son incidence est comprise entre 0,9 et 2,4 cas/an/million d'habitants et sa prévalence estimée entre 7,3 et 18/million d'habitants.

Sur le plan physiopathologique, les éosinophiles semblent être des acteurs clés dans le développement de l'EGPA, en plus des autres cellules de l'immunité.

Les manifestations cliniques sont principalement des symptômes pulmonaires, présents chez 91 à 100% des patients : asthme essentiellement, infiltrat pulmonaire, parfois hémorragie intra-alvéolaire. Les symptômes extra-pulmonaires sont similaires aux autres vascularites à ANCA, dans des proportions différentes

Concernant les traitements, le cyclophosphamide (CYC) est le traitement de référence pour l'EGPA avec critères de sévérité. Seules des études rétrospectives ont testé l'effet du rituximab (RTX) en induction dans l'EGPA. L'essai prospectif en cours REOVAS, a pour but d'évaluer l'intérêt du RTX en induction dans cette indication. Par ailleurs des traitements

spécifiques comme le Mépolizumab, un anticorps monoclonal anti-IL5, ou encore l'Omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE peuvent être prescrits en cas de manifestations allergiques telles que l'asthme⁽⁴⁹⁾.

En raison de sa physiopathologie différente, de l'absence de preuve forte concernant l'efficacité du RTX contrairement aux autres vascularites à ANCA, les patients avec EGPA n'ont pas été inclus dans notre étude.

iv) Glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune isolée

La glomérulonéphrite extra-capillaire (GNEC) pauci-immune isolée est le terme utilisé pour désigner une vascularite rénale se traduisant sur le plan histologique par une prolifération extra-capillaire, mais sans présence d'ANCA circulants. Ces lésions sont dues à des lésions de vascularite des petits vaisseaux. Le traitement est le même que celui de la GPA ou le PAM.

5) Evolution des thérapeutiques, et effets indésirables connus

Les vascularites à ANCA ont un pronostic effroyable en l'absence de traitement. L'utilisation de thérapeutiques immunomodulatrices et immunosuppressives ont permis de franchement améliorer le pronostic vital, avec une survie à 10 ans d'environ 75% dans les dernières études publiées. L'objectif des traitements est multiple : obtenir la rémission et la guérison, diminuer le risque de rechutes, limiter et réduire les séquelles, améliorer la qualité de vie affectée par la maladie, maintenir l'insertion socio-professionnelle. Nous développerons ici le traitement des formes généralisées et sévères de GPA ou PAM.

i) Evolution des thérapeutiques

L'efficacité du cyclophosphamide dans le traitement de la GPA est publiée au début des années 1970^{(50), (51), (52)}.

Dans les années 2000, le traitement d'attaque des vascularites à ANCA consistait à administrer soit une corticothérapie seule (en l'absence de critère de gravité et de granulomatose avec polyangéite) ; soit à associer du cyclophosphamide (CYC) à la corticothérapie si le FFS était supérieur ou égal à 1, ou si une granulomatose avec polyangéite était présente. Seul le CYC était validé, il était administré par voie orale ou intraveineuse. Le traitement d'entretien était assuré par du CYC ou de l'azathioprine (AZA).

Différentes études ont tenté de tester l'efficacité d'autres thérapeutiques immunomodulatrices ou immunosuppressives dans le traitement d'attaque des vascularites sur les vingt dernières années, afin de s'affranchir du cyclophosphamide, qui présente des effets indésirables non négligeables (voir partie 5-ii). **Fig 6**

En voici un bref résumé :

- Année 2000 : L'injection d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) contre placebo ne montre qu'une efficacité transitoire inférieure à 3 mois, dans la diminution d'activité de la maladie. A noter qu'une seule injection d'IgIV était réalisée dans l'étude. Cependant, les effets secondaires de ce traitement étaient fréquents⁽⁵³⁾.
- Année 2005 : L'essai NORAM (n = 100) compare le CYC au méthotrexate (MTX) en traitement d'attaque des vascularites. La proportion de rechute chez les patients recevant du MTX est plus importante, malgré une non infériorité sur l'obtention d'une rémission. Le MTX n'a donc pas montré sa place en traitement d'induction⁽⁵⁴⁾.
- Année 2007 : L'étude MEPEX (n = 137) s'intéresse à l'efficacité des échanges plasmatiques (EP) comparés aux *boli* de méthylprednisolone dans les vascularites à ANCA associées à une insuffisance rénale sévère (créatinine plasmatique > 500 µmol/l). Cette étude n'a pas montré de différence en termes de survie, mais le traitement par échanges plasmatiques montre une efficacité sur le degré de récupération rénale. L'étude MEPEX a permis de rajouter les EP (7 séances en 14 jours), dans la prise en charge des vascularites à ANCA avec atteinte rénale sévère⁽⁵⁵⁾.
- Année 2009 : Le CYC reste le traitement de référence. Néanmoins la dose cumulée de CYC avec administration orale correspond à 36 grammes, contre 12 grammes en intraveineux (IV). La voie *per os* donnant lieu à une toxicité plus élevée, l'étude CYCLOPS (n = 149) compare l'efficacité entre une administration orale et une administration IV de CYC, et démontre qu'il n'y a pas de différence d'efficacité en termes de survie entre les deux modes d'administration. CYCLOPS oriente donc vers une administration IV du CYC⁽⁵⁶⁾.
- Année 2010 : Le Rituximab (RTX) fait son entrée en grande pompe dans la prise en charge des vascularites à ANCA, avec deux études importantes :
 - L'essai américain RAVE (n = 197), où la moitié des patients présentent une atteinte rénale, compare le CYC *per os* associé aux corticoïdes, au RTX associé aux corticoïdes⁽⁵⁷⁾.
 - L'essai européen RITUXVAS (n = 44), où tous les patients présentent une atteinte rénale, compare le CYC IV associé aux corticoïdes, au RTX associé aux corticoïdes et à deux injections de CYC⁽⁵⁸⁾.

Le traitement d'entretien est assuré par l'AZA dans les groupes CYC ; quant aux groupes traités par RTX, il n'y avait pas de traitement d'entretien (une 3^{ème} injection de CYC était acceptée dans l'étude RITUXVAS). Les résultats montreront une non infériorité du RTX en traitement d'induction quant à l'obtention d'une rémission, sans montrer une diminution d'effets secondaires par rapport au CYC, à 6 et 12 mois respectivement.

- Année 2013 : Les résultats de l'étude RAVE à 18 mois, ne montrent pas de différence dans les deux bras de traitement concernant les rechutes. Cette étude montre également que

le meilleur facteur prédictif de rechute de la maladie est la présence d'anti-PR3 chez le patient au diagnostic ; tandis que les anti-MPO sont associés à moins de rechute⁽⁵⁹⁾.

- Année 2015 : C'est au tour de RITUXVAS de publier les résultats après 2 ans de suivi : ils ne montrent pas de différence concernant la mortalité, l'insuffisance rénale stade V, ou la rechute entre les 2 groupes. Les rechutes dans le groupe RTX étaient toutes associées à une reconstitution de la lignée lymphocytaire B⁽⁶⁰⁾.
- Année 2020 : L'étude PEXIVAS (n = 704) remet en cause l'étude MEPEX en montrant que la réalisation d'échanges plasmatiques (7 séances en 14 jours) chez les patients avec atteinte rénale sévère au diagnostic ne réduit pas la mortalité ou l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) stade V. Par ailleurs, cette étude compare 2 schémas d'administration de corticoïdes : l'un avec des doses standards, l'autre avec des doses réduites. Les 2 schémas comprennent une dose cumulée de méthylprednisolone de 1g à 3g dans les 3 premiers jours, puis la même dose de corticothérapie orale pour la première semaine de traitement. Le groupe avec dose réduite de corticoïdes entame ensuite une décroissance plus rapide avec une diminution de 50% de la corticothérapie dès la deuxième semaine, alors qu'elle débute après la 3^{ème} semaine dans le groupe standard. Les résultats ne montrent pas de différence sur la mortalité ou l'évolution vers l'IRC stade V, et suggère donc une diminution plus rapide de la corticothérapie dans la prise en charge⁽⁶¹⁾.
- Année 2021 : L'essai ADVOCATE (n = 331), dont les résultats ont été publiés en février 2021, étudie l'efficacité d'un inhibiteur spécifique du C5a récepteur (C5aR), l'Avacopan. Ce traitement est administré par voie orale, en remplacement d'une corticothérapie, associé à un traitement immunosuppresseur par RTX, ou CYC (IV ou PO) relayé par AZA. Les résultats montrent une non infériorité de l'Avacopan comparé à l'administration de glucocorticoïdes, dans l'obtention d'une rémission de la maladie à 6 mois et à 1 an. 37,3% des patients du groupe Avacopan (n = 166), ont présenté des effets indésirables, contre 39% des patients du groupe recevant des glucocorticoïdes (n = 165). Un suivi à plus long terme pourrait mettre en évidence un réel bénéfice à réaliser une épargne cortisonique chez ces patients, et pourrait être un tournant intéressant dans la prise en charge des vascularites⁽⁶²⁾.

En conclusion, le traitement de la première poussée des formes sévères de GPA ou PAM, comprendra en plus de la corticothérapie : soit du CYC IV, soit du RTX, soit l'association RTX et CYC selon le protocole RITUXVAS avec 2 injections de CYC. Les échanges plasmatiques sont à discuter au cas par cas en cas d'atteinte rénale sévère et/ou d'hémorragie intra-alvéolaire.

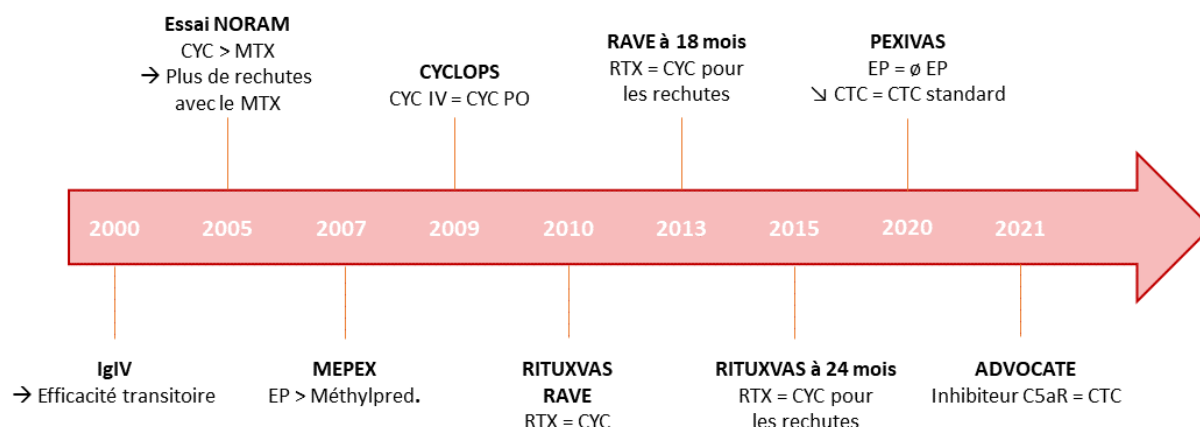


Figure 6. Chronologie des différentes études cliniques portant sur les traitements d'induction des vascularites à ANCA. CYC = Cyclophosphamide ; MTX = Methotrexate ; IgIV = Immunoglobulines intraveineuses ; EP = Echange plasmatique ; RTX = Rituximab ; CTC = Corticoïdes ; Méthylpred. = Méthylprednisolone ; IV = Intraveineux ; PO = Per os ; C5aR = C5a Récepteur.

ii) Corticoïdes

A ce jour, les corticoïdes font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des vascularites à ANCA. Classiquement, un bolus de méthylprednisolone est renouvelé sur les 3 premiers jours de prise en charge, avec une dose cumulée allant de 1000mg à 3000mg, relayée par une corticothérapie orale à 1 mg/kg, avec décroissance progressive sur plusieurs mois. Il n'existe pas de schéma de décroissance validé.

La durée totale de la corticothérapie est comprise entre 5-6 mois pour les protocoles nord-américains, et 18–24 mois pour les protocoles européens. Il est proposé dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins, en France, un schéma de décroissance avec certains points de repère : 20 mg/jour à 3 mois, 10 mg/ jour à 6 mois, et 5 mg/jour à un an.

La prescription d'une corticothérapie de longue durée, supérieure à 3 mois, doit être associée à certaines mesures préventives :

- Nécessité d'un apport suffisant en vitamine D et en calcium : 1 g de calcium et 800 UI de vitamine D par jour, en prévention du risque d'ostéoporose cortico-induite.
- Règles hygiéno-diététiques : limitation des apports caloriques globaux afin de limiter la prise de poids cortico-induite ; régime pauvre en sel ; apport de potassium si nécessaire en cas de fortes posologies (bolus de méthylprednisolone).

-La prévention de l'ostéoporose par des traitements spécifiques doit être systématiquement mise en place lors de l'instauration d'une corticothérapie pour plus de 3 mois, quelle que soit la dose.

iii) Cyclophosphamide

Une revue de littérature rapporte le mécanisme d'action du CYC, ainsi que ses toxicités⁽⁶³⁾.

Mécanisme d'action

Le cyclophosphamide (CYC) est un agent alkylant. Son origine remonte à l'utilisation des « gaz moutarde » durant la Première Guerre mondiale, pour infliger de graves brûlures chimiques de la peau et des muqueuses. En effet, des médecins ont observé l'action de ces gaz sur la moelle osseuse et leurs propriétés immunosuppressives. Elles ont ensuite été développées en clinique à des fins thérapeutiques : une utilisation plus commode que celle des gaz moutarde !

Le cyclophosphamide a la propriété d'agir directement sur l'ADN en y ajoutant des groupements alkyles, rendant ensuite impossible sa réplication. Son utilisation est basée sur l'observation suivante : certaines cellules tumorales malignes expriment de forts taux de phosphamidase, qui est capable de cliver le pont phosphore-nitrogène, relâchant ainsi de la moutarde azotée. L'idée est donc d'administrer au patient un composé inactif, qui est activé localement au contact de la tumeur.

Dans les vascularites à ANCA, le schéma d'administration IV est le suivant : 3 injections de 15mg/kg espacées de 2 semaines, suivies d'injections de 15mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à la rémission avec une poursuite pendant 3 mois à ce rythme.

Effets indésirables connus

Les effets indésirables du CYC dépendent de la dose cumulée par le patient, c'est-à-dire à la fois du dosage, et du temps d'exposition. Il existe différentes toxicités du CYC :

1. *Toxicité vésicale* : Une fois métabolisé par le foie, le cyclophosphamide génère l'aldophosphamide qui diffuse librement dans les cellules. Une fois dans la cellule, ce dernier génère le phosphoramidite (responsable de la cytotoxicité du CYC), et l'acroléine, qui est responsable d'une toxicité vésicale se traduisant par une cystite hémorragique. La toxicité peut également se traduire par une fibrose vésicale, ou encore le développement de cancer vésical.
2. *Toxicité hématologique* : apparition de cytopénies telles qu'une neutropénie et plus globalement une leucopénie ; une anémie ; une thrombopénie.

3. *Toxicité cardiaque* : après administration de fortes doses de CYC, il a été observé des péricardites hémorragiques. Des troubles du rythme ont également été décrits.
4. *Toxicité gonadique et tératogénicité*
5. *Carcinogénicité* : en plus de son potentiel carcinogène au niveau vésical, le CYC est pourvoyeur de syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës, et de cancers cutanés.
6. *Autres effets indésirables* : nausées, vomissements, alopecie (réversible)

Précaution d'emploi

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 mg/m² par bolus), administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide. Lorsque le cyclophosphamide est délivré par voie orale, le Mesna peut aussi être administré par voie orale. Le Mesna a la capacité d'interagir avec l'acroléine pour former des composés non toxiques, et prévient la toxicité vésicale en diminuant l'exposition de l'urothélium à l'acroléine.

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 contraception efficace est nécessaire, avec en particulier le chlormadinone (1 comprimé par jour en continu) ou les analogues de la LHRH, dans le but d'une préservation de la fertilité féminine (hors AMM). Il devra être proposé une cryoconservation d'ovocytes ou embryons, ou cryopréservation de sperme le cas échéant. La meilleure prévention du risque de stérilité repose aujourd'hui sur la prescription de RTX à la place du CYC chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes avec désir de parentalité.

Une surveillance clinique durant l'administration du CYC est nécessaire, de même qu'une surveillance clinique et biologique à distance pour dépister les éventuelles complications à long terme.

iv) Rituximab

Mécanisme d'action

Le Rituximab est un anticorps chimérique monoclonal, dirigé spécifiquement contre le cluster de différenciation (CD) 20 : antigène transmembranaire situé sur les lymphocytes pré-B et B matures. Le CD20 est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les

autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire.

Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps. Le fragment Fab du Rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B, et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc gamma de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, induit une mort cellulaire par apoptose⁽⁶⁴⁾.

Dans les vascularites à ANCA, le rituximab en traitement d'induction est administré en perfusion à la dose de 375 mg/m² à J1, J7, J14 et J21.

Effets indésirables connus

Les effets indésirables du RTX sont de différentes natures. Ils peuvent aller de la réaction allergique au moment de l'injection, à un défaut de reconstitution immunitaire, induisant des cytopénies, et favorisant les infections. Une revue de littérature rapporte les effets indésirables du RTX⁽⁶⁵⁾. Elle décrit des réactions allergiques allant jusqu'au choc anaphylactique avec décès ; des réactions de syndrome de réponse systémique inflammatoire. Les réactions anaphylactiques graves grade 3 ou 4 restent rares. Ces réactions sont précoces, soit immédiates, soit dans les 24h suivant la perfusion.

Des cytopénies imputées au RTX sont également rapportées. Des infections surviennent plus fréquemment dans l'année suivant un traitement par RTX : d'origine bactérienne, virale ou fongique.

Des atteintes cardiaques à type de trouble du rythme, ou de syndrome coronarien aigu, sont décrites, principalement chez des patients avec antécédent cardio-vasculaire.

L'apparition de néoplasie n'a pas été formellement décrite avec l'utilisation du RTX.

Précautions d'emploi

L'administration se fait à débit contrôlé, avec préparation anti-allergique préalable par antihistaminique, corticoïdes, et paracétamol, permettant de mieux tolérer la perfusion.

Il est important par ailleurs, avant de débiter un traitement par Rituximab, quand cela est possible, de vacciner les patients. On comprend facilement qu'en diminuant la population des lymphocytes pré-B et B, une réponse vaccinale ultérieure ne sera pas ou peu efficace, d'où l'intérêt de vacciner dès que possible les patients, avant l'utilisation de cette thérapie.

v) Mesures prophylactiques communes à l'administration de Rituximab ou Cyclophosphamide

Prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci*.

Il n'existe pas de consensus international au cours des maladies auto-immunes. La prévention est assurée par un traitement de type Triméthoprime et Sulfaméthoxazole. En cas d'allergie aux sulfamides, des aérosols mensuels de Pentamidine sont indiqués, ou la prise quotidienne orale d'Atovaquone. Ce traitement doit être poursuivi jusqu'à la reconstitution immunitaire (par exemple environ 6 mois après la dernière perfusion de RTX).

Prévention de la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Chez les patients ayant eu un contact antérieur avec le VHB (présence d'anticorps anti-HBc), et de surcroît en cas d'hépatite B chronique, le risque de réactivation virale existe sous corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Une surveillance virologique et du bilan hépatique doit être réalisée régulièrement. Un avis spécialisé en hépatologie peut être nécessaire pour discuter la mise en place d'un traitement pré-emptif.

Vaccinations

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible, dès le diagnostic d'une maladie auto-immune et au moins 15 jours avant la mise en route du traitement immunosuppresseur pour les vaccins vivants atténués, qui sont contre-indiqués une fois le traitement débuté. Après l'arrêt des traitements, le délai minimum à respecter pour vacciner est de 3 mois (6 mois pour le rituximab).

La vaccination anti-grippale annuelle et la vaccination antipneumococcique sont recommandées. Concernant la vaccination anti-pneumococcique, elle doit être réalisée selon le schéma « prime-boost », associant la vaccination par le virus conjugué 13-valent, suivie au moins 8 semaines plus tard par le vaccin polysaccharidique 23-valent. L'essai Pneumovas en cours, étudie de nouvelles stratégies vaccinales permettant d'acquérir une meilleure immunogénicité chez les patients traités par Rituximab. La vaccination contre le Sars-CoV-2 devra également être proposée.

6) Objectifs de l'étude

Au total, les vascularites à ANCA sont des maladies au pronostic grave en l'absence de traitement. Fort heureusement, les avancées thérapeutiques ont permis de rendre le pronostic bien meilleur, permettant une réponse rapide, qui réduit la mortalité mais aussi la morbidité en évitant les séquelles. En effet, dans l'étude RAVE (n = 197), le taux de rémission complète à 6 mois était de 64% et 53% ; et à 12 mois de 47% et 39% dans les groupes RTX et CYC respectivement. Concernant l'étude RITUXVAS (n = 44), 76% des patients du groupe RTX (associé à deux injections de CYC) et 82% des patients du groupe CYC ont obtenu la rémission dans les 12 mois, avec une médiane à 90 et 94 jours dans chaque groupe respectivement.

-L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'efficacité des différents schémas d'induction, sur l'obtention d'une rémission de la maladie.

-L'impact sur le pronostic vital et le pronostic rénal, à 6 et 12 mois, a été étudié en objectif secondaire.

Par ailleurs, la fréquence des rechutes impose 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. Les études décrites précédemment, relatent la survenue d'infections sévères à 18 mois chez 12% des patients traités par RTX, et 11% des patients traités par CYC dans l'étude RAVE ; et à 12 mois chez 18% des patients traités par RTX (avec deux injections de CYC), et 18% des patients traités par CYC dans l'étude RITUXVAS.

D'autres effets indésirables sont également rapportés sur l'utilisation des thérapeutiques immunosuppressives : la survenue de néoplasie, ou d'effet indésirable hématologique. Dans l'étude RAVE, au cours des 12 premiers mois de suivi, 2 patients du groupe CYC ont développé une néoplasie contre 5 dans le groupe RTX. Dans l'étude RITUXVAS, deux patientes ont développé une néoplasie dans le groupe RTX (associé à 2 injections de CYC) après un suivi de 18 mois.

Enfin, les complications cardiovasculaires sont la cause principale de décès à long terme après la première année, chez les patients atteints de vascularite à ANCA. En effet, il existe une athérosclérose infraclinique plus importante chez ces patients, comparés à des témoins présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire classique⁽⁶⁶⁾.

-L'autre objectif de cette étude est d'évaluer la tolérance d'une induction par rituximab, cyclophosphamide ou rituximab associé au cyclophosphamide, au cours des vascularites à ANCA, concernant la survenue d'infections, d'hémo-toxicité, de néoplasies, et d'évènements cardio-vasculaires.

MÉTHODES

Schéma de l'étude et patients

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, sur la base de données collectées dans les centres suivants : Département de Néphrologie et Transplantation d'Organe du CHU de Toulouse, Hôpital Rangueil, France ; Service de Médecine Interne, Hôpital Bichat, APHP, France ; Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Groupe Hospitalier du Havre, France ; Service de Neurologie, Centre Hospitalier du Luxembourg, Luxembourg ; Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Hôpital Universitaire de Grenoble, France ; Service de Néphrologie CHU de Lille, Hôpital Huriez, France ; Service de Néphrologie, Hôpital de Boulogne-sur-Mer, France ; Service de Médecine Interne, CHU de Besançon, France.

Les patients atteints de vascularite pauci-immune à ANCA type polyangéite microscopique ou granulomatose avec polyangéite avec une 1^{ère} poussée entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2020 ont été inclus. A Toulouse, une extraction de liste de patients avec un diagnostic de vascularite à ANCA entre les dates sus-citées a été réalisée, comprenant 327 patients. Parmi eux, 139 ont été exclus pour les raisons suivantes : la 1^{ère} poussée s'est présentée avant l'année 2000, erreur dans le codage diagnostique, diagnostic de granulomatose à éosinophiles avec polyangéite, pas de courrier au diagnostic ou de suivi disponible, donnée manquante sur le traitement d'induction réalisé. 188 patients pris en charge au CHU de Toulouse ont donc été inclus. 53 patients pris en charge dans d'autres centres ont été inclus.

En accord avec les recommandations de la loi Jardé et de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Toulouse relatives aux études rétrospectives, sur données, le recueil d'un consentement écrit n'était pas requis.

Recueil de données

Pour les patients pris en charge au CHU de Toulouse, les données cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques ont été recueillies rétrospectivement à partir des courriers médicaux et des données de laboratoire. Pour les patients pris en charge dans d'autres centres, un formulaire de recueil de données a été proposé aux différents hôpitaux participant à l'étude : une fois remplis, ces formulaires ont été centralisés à Toulouse afin de les inclure dans la base de données de l'étude.

Définitions

La rémission clinique est définie par un score BVAS égal à 0.

Les infections analysées dans notre étude sont les infections d'origine bactérienne, virale, ou les infections opportunistes, ayant nécessité une hospitalisation. Les infections graves ayant justifié une hospitalisation en réanimation ont été recueillies de manière distincte. Les infections avec prise en charge en ambulatoire n'ont pas été considérées dans l'étude.

Les événements indésirables hématologiques analysés dans l'étude comprennent : anémie inférieure à 8 g/dl, thrombopénie inférieure à 100 000/mm³, neutropénie inférieure à 500/mm³, et hypogammaglobulinémie inférieure à 4g/l.

Les néoplasies recueillies dans l'étude comprennent l'ensemble des tumeurs malignes solides.

Les événements cardio-vasculaires considérés dans l'étude comprennent l'infarctus du myocarde, l'apparition d'une fibrillation auriculaire, et l'accident vasculaire cérébral d'origine ischémique ou hémorragique.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et interquartiles (IQ) ; les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et pourcentages. Les données qualitatives et quantitatives (3 groupes) ont été comparées à l'aide d'un test du Chi² et un test ANOVA avec correction de Benjamini, respectivement. Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier, et comparées à l'aide d'un test du Log-Rank. Les courbes d'incidence cumulée ont été comparées à l'aide d'un test de Gray. Le seuil de significativité retenu est pour un $p < 0,05$

RÉSULTATS

1) Caractéristiques des patients au diagnostic

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 1**.

i) Caractéristiques démographiques de la population

Au total 241 patients ont été inclus dans notre étude. 73 ont eu un traitement d'induction par Rituximab seul, 139 ont eu un traitement d'induction par Cyclophosphamide seul, et 29 ont eu un traitement d'induction par Rituximab et Cyclophosphamide selon le protocole Rituxvas. **Figure 6**

La population globale avait un âge médian au diagnostic de 67 ans (58-76). Le groupe RTX présentait un âge médian supérieur aux autres groupes : RTX, 73 ans (63-79) ; CYC, 65 ans (57-76) ; et RTX + CYC, 65 ans (54-71) ($p = 0,004$). La répartition des genres était quant à elle comparable avec respectivement 40,9%, 47,5% et 37% de femmes ($p = 0,297$). L'IMC médian était de 24,2 kg/m² (21,4-27,5) dans la population globale, et restait comparable entre les groupes : 23,7 kg/m² (21,9-26,6) pour le groupe RTX, 24,5 kg/m² (20,9- 27,7) pour le groupe CYC et 24,6 kg/m² (22,2-28) pour le groupe RTX + CYC ($p = 0,687$).

Concernant la fonction rénale basale avant le diagnostic de la vascularite, elle était comparable entre les groupes avec une médiane de créatinine à 77 µmol/l (62-102) soit un débit de filtration glomérulaire (DFG) médian de 78 ml/min/1,73m² (49-92) pour le groupe RTX, 88 µmol/l (78-115) soit un DFG médian de 64 ml/min/1,73m² (47-96) pour le groupe CYC, et 70 µmol/l (63-80) soit un DFG médian de 88 ml/min/1,73m² (72-98) pour le groupe RTX + CYC ($p = 0,166$).

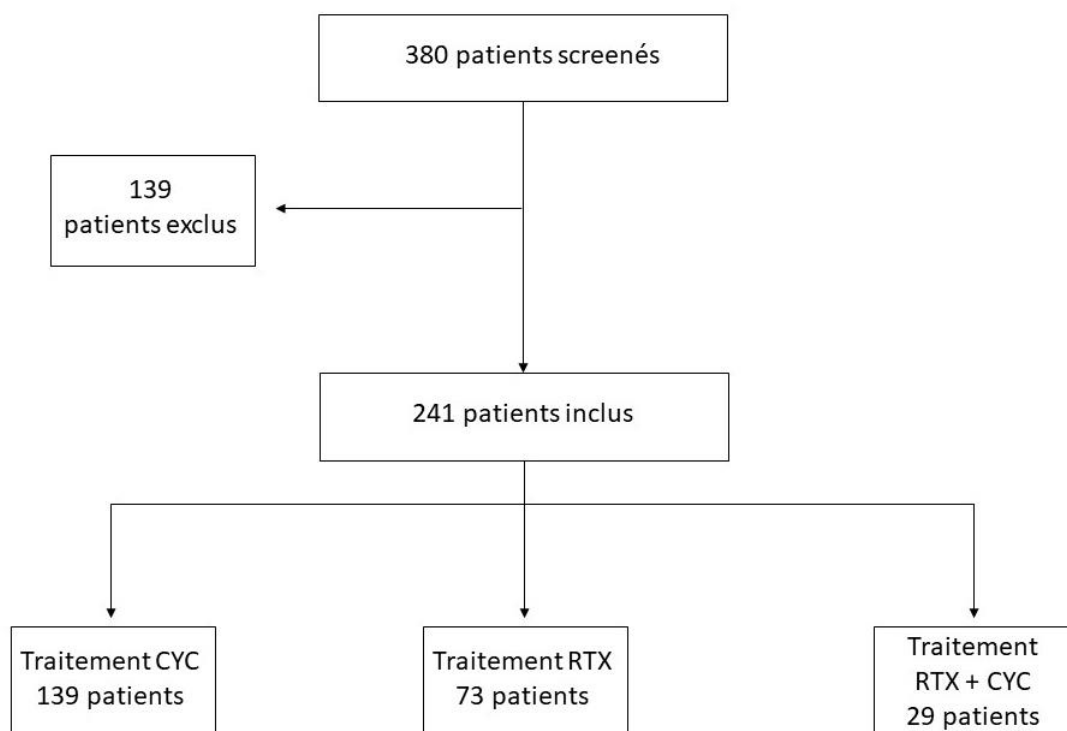


Figure 6. Organigramme des patients étudiés.

ii) Présentation clinique au diagnostic

Les patients présentaient un score d'activité de la maladie (BVAS) comparable entre les groupes au diagnostic : score médian à 15 (12-21) dans le groupe RTX, 18 (13-21) dans le groupe CYC et 18 (13-21) dans le groupe CYC + RTX ($p = 0,139$).

Atteinte rénale.

C'est l'atteinte prédominante de notre cohorte, avec 202 patients (83,8%) présentant une néphropathie au diagnostic : 59 patients (80,8%) dans le groupe RTX, 115 patients (82,7%) dans le groupe CYC, et 28 patients (96,6%) dans le groupe RTX + CYC ($p = 0,086$).

Parmi les patients ayant une atteinte rénale, la dialyse au diagnostic était nécessaire chez 40 patients (19,8%), selon la répartition suivante : 6 patients (10,2%) dans le groupe RTX, 25 patients (21,7%) dans le groupe CYC, et 9 patients (32,1%) dans le groupe RTX + CYC. La nécessité de dialyse était significativement plus importante dans le groupe CYC au diagnostic ($p = 0,041$).

Atteinte pulmonaire.

C'est la deuxième atteinte d'organe la plus fréquente, touchant 113 patients au total soit 46,8%. Elle était comparable entre les groupes : 37 patients (51,4%) dans le groupe RTX, 61 patients (43,9%) dans le groupe CYC, et 15 patients (51,7%) dans le groupe RTX + CYC ($p = 0,628$). Le symptôme le plus fréquent était l'hémorragie intra-alvéolaire, présente chez 58 patients au total (24%). Les autres symptômes étaient représentés par un ou des nodules excavés ou non (53 patients, 22%), un infiltrat pulmonaire radiologique (21 patients, 8,7%) ou un épanchement pleural (8 patients, 3,3%).

Atteinte ORL.

Elle représente la 3^{ème} atteinte la plus fréquente, touchant 89 patients (36,9%) : 28 patients (38,9%) du groupe RTX, 56 patients (40,3%) du groupe CYC, et 5 patients (17,2%) du groupe RTX + CYC ($p = 0,040$). L'atteinte était principalement de type sinusite touchant 53 patients (21,9%).

Atteinte neurologique.

59 patients, soit 24,5% présentaient une atteinte neurologique, et était comparable entre les groupes RTX, CYC et RTX + CYC avec respectivement 26,4%, 24,5% et 20,7% de patients atteints ($p = 1$). La neuropathie périphérique motrice était l'atteinte prédominante touchant 13,2% des patients au total.

Autres atteintes.

Les autres atteintes étaient plus rares. On notait une atteinte cutanée chez 38 patients (15,7%) principalement de type purpura (10,7%), une atteinte ophtalmologique chez 25 patients (10,4%), une atteinte cardiaque chez 8 patients (3,3%), dont 3 (10,3%) dans le groupe RTX + CYC. Une atteinte digestive était observée chez 9 patients au total soit 3,7%.

Caractéristiques initiales	Population Globale (n = 241)	Groupe RTX (n = 73)	Groupe CYC (n =139)	Groupe RTX + CYC (n = 29)	p-value
Caractéristiques démographiques					
Age médian, ans (IQ)	67 (58-76)	73 (63-79)	65 (57-76)	65 (54-71)	0,004
Sexe féminin, n (%)	119 (45,3)	36 (40,9)	66 (47,5)	17 (37)	0,297
IMC, n (IQ)	24,2 (21,4-27,5)	23,7 (21,9-26,6)	24,5 (20,9- 27,7)	24,6 (22,2-28)	0,687
Créatinine basale (µmol/l), médiane (IQ)	84 (68-108)	77 (62-102)	88 (78-115)	70 (63-80)	0,090
DFG basal (ml/min/1,73m ²), médiane (IQ)	71 (49-93)	78 (49-92)	64 (47-87)	88 (72-98)	0,166
Présentation clinique au diagnostic					
<i>Atteinte d'organe au diagnostic</i>					
Signes généraux, n (%)	144 (59,7)	41 (56,2)	89 (64)	14 (48,3)	0,154
Atteinte cutanée, n (%)	38 (15,7)	13 (17,8)	23 (16,5)	2 (6,9)	0,366
Atteinte ophtalmologique, n (%)	25 (10,4)	9 (12,3)	14 (9,9)	2 (6,9)	0,940
Atteinte ORL, n (%)	89 (36,9)	28 (38,9)	56 (40,3)	5 (17,2)	0,040
Atteinte cardiaque, n (%)	8 (3,3)	1 (1,4)	4 (2,9)	3 (10)	0,397
Atteinte digestive, n (%)	9 (3,7)	2 (2,8)	4 (2,9)	3 (10,3)	0,095
Atteinte neurologique, n (%)	59 (24,5)	19 (26,4)	34 (24,5)	6 (20,7)	1
Atteinte pulmonaire, n (%)	113 (46,8)	37 (51,4)	61 (43,9)	15 (51,7)	0,628
Atteinte rénale, n (%)	202 (83,8)	59 (80,8)	115 (82,7)	28 (96,6)	0,086
Score BVAS, n (IQ)	17 (12-21)	15 (12-21)	18 (13-21)	18 (13-21)	0,139
Données biologiques au diagnostic					
Créatinine (µmol/l), médiane (IQ)	235 (125-397)	220 (111-388)	213 (128-390)	344 (192-513)	0,090
DFG (ml/min/1,73m ²), médiane (IQ)	18 (11-48)	22 (12-55)	20 (11-43)	15 (9-37)	0,383
Dialyse au diagnostic, n (%)	40 (19,8%)	6 (10,2%)	25 (21,7%)	9 (32,1%)	0,040
Titre ANCA (Ui/l), médiane (IQ)	1600 (400-3200)	1280 (400-3200)	1600 (400-1600)	1600 (400-3200)	0,578
Titre anti-PR3/MPO (Ui/l), médiane (IQ)	50,6 (7,5-80)	38,5 (5,9-80)	61,5 (7,6-81)	63,5 (17,1-80)	0,315

Tableau 1 : Caractéristiques des patients. IMC = Indice de masse corporelle ; DFG = Débit de Filtration Glomérulaire

iii) Données biologiques au diagnostic

Paramètres néphrologiques.

L'insuffisance rénale au diagnostic était comparable dans les groupes. En effet, la créatinine médiane et DFG médian étaient respectivement à : 220 $\mu\text{mol/l}$ (111-388) et 22 ml/min/1,73m^2 (12-55) dans le groupe RTX, 213 $\mu\text{mol/l}$ (128-390) et 20 ml/min/1,73m^2 (11-43) dans le groupe CYC, et 344 $\mu\text{mol/l}$ (192-513) et 15 ml/min/1,73m^2 (9-36) dans le groupe RTX + CYC ($p = 0,090$ pour la créatinine ; $p = 0,383$ pour le DFG).

L'hématurie était présente chez 188 patients au total soit 78% des patients inclus. La protéinurie était de rang néphrotique chez 42 patients (17,4%) et l'on retrouvait 0,9 g/g (0,44-2) de protéinurie médiane dans le groupe RTX ; 1,27 g/g (0,62-2,17) dans le groupe CYC ; et 2,0 g/g (1,35-3,9), significativement plus importante, dans le groupe RTX + CYC ($p = 0,03$).

Paramètres immunologiques.

Les ANCA étaient positifs chez 236 patients soit 98% de la population étudiée. Parmi eux, 135 patients (57,2%) avaient une spécificité anti-MPO, et 99 patients (41,9%) avaient une spécificité anti-PR3 ($p = 0,578$). Les répartitions étaient homogènes entre les groupes. Concernant la spécificité anti-MPO, la distribution était la suivante : 44 patients (65,7%) dans le groupe RTX, 76 patients (60,3%) dans le groupe CYC, et 15 patients (53,6%) dans le groupe RTX + CYC ($p = 0,726$). Concernant la spécificité anti-PR3, la distribution était la suivante : 30 patients (44,1%) dans le groupe RTX, 58 patients (45%) dans le groupe CYC et 11 patients (40,7%) dans le groupe RTX + CYC ($p = 0,933$).

iv) Traitement d'induction et corticothérapie

Groupe Rituximab.

Les patients du groupe RTX ont reçu ce traitement en induction soit à la dose de 375 mg/m^2 , avec 4 injections espacées d'une semaine pour 56 patients (76,7%) ; soit à la dose de 1 g, avec 2 injections espacées de 15 jours pour 17 patients (23,3%).

Parmi ces patients, 20 (27,4%) ont reçu 1 à 3 *boli* de méthylprednisolone, avec une dose cumulée médiane de 1570 mg (1500 ; 2722,5), suivie d'une corticothérapie orale. Les patients n'ayant pas reçu de bolus de méthylprednisolone recevaient directement une corticothérapie orale entre 0,25 et 1 mg/kg .

Groupe Cyclophosphamide.

Les patients du groupe CYC ont reçu ce traitement en induction soit en intra-veineux pour 124 patients (89,2%), soit *per os* pour 13 patients (9,3%). Les données sur le protocole d'administration n'étaient pas disponibles pour 2 patients (1,4%). La dose cumulée médiane en induction était de 5760 mg (4080 ; 7140).

Parmi ces patients, 78 (56%) ont reçu 1 à 3 *boli* de méthylprednisolone, avec une dose cumulée médiane de 2400 mg (1740 ; 3000), suivie d'une corticothérapie orale. Les patients

n'ayant pas reçu de bolus de méthylprednisolone recevaient directement une corticothérapie orale entre 0,5 et 1 mg/kg.

Groupe Rituximab + Cyclophosphamide.

Dans le groupe RTX + CYC, 21 patients (72,4%) ont reçu le RTX à la dose de 375 mg/m², avec 4 injections espacées d'une semaine. Parmi eux, 12 ont reçu en complément 2 injections IV de CYC ; 3 ont reçu en complément 3 injections de CYC ; 2 ont reçu en complément 5 injections de CYC ; 1 a reçu un traitement par CYC IV associé, sans que le nombre d'injection ne soit disponible ; enfin, 3 ont reçu du CYC par voie PO.

Par ailleurs, 6 patients (20,7%) ont reçu le RTX à la dose de 1g, avec 2 injections espacées de 15 jours. Parmi eux, 3 ont reçu en complément 6 injections de CYC ; 1 a reçu 2 injections de CYC ; enfin, 1 a reçu du CYC par voie PO.

Enfin, 2 patients (6,9%) ont reçu l'association RTX + CYC IV, sans que les données ne soient disponibles sur le nombre d'injections réalisées.

Parmi ces patients, 19 (65,5%) ont reçu 2 à 3 *boli* de méthylprednisolone, avec une dose cumulée médiane de 3000 mg (1500 ; 3000), suivie d'une corticothérapie orale. Les patients n'ayant pas reçu de bolus de méthylprednisolone recevaient directement une corticothérapie orale à 1 mg/kg.

2) Efficacité du traitement

i) Pronostic vital à 6 mois et 12 mois

Concernant la survie globale, 18 décès (7,5%) ont été observés au cours des 6 premiers mois de suivi ; à 12 mois, le nombre de décès s'élevait à 20 (8,4%). La survie globale à 5 ans était de 85%, avec un total de 36 décès.

Dans le groupe RTX, nous avons observé 4 décès au total à 6 mois et à 12 mois (5,5%). La survie à 5 ans était de 88%, avec un total de 9 décès observés sur cette période.

Dans le groupe CYC, 10 décès (7,2%) ont été observés au cours des 6 premiers mois de suivi, et 12 décès au total (8,6%) à 12 mois. La survie à 5 ans était de 84,9%, avec un total de 21 décès observés sur cette période.

Enfin, dans le groupe RTX + CYC, 4 décès (13,8%) sont survenus dans les 6 et 12 premiers mois. La survie à 5 ans était de 79,3% avec un total de 6 décès sur cette période.

La survie était comparable entre les groupes ($p = 0,559$). **Figure 7**

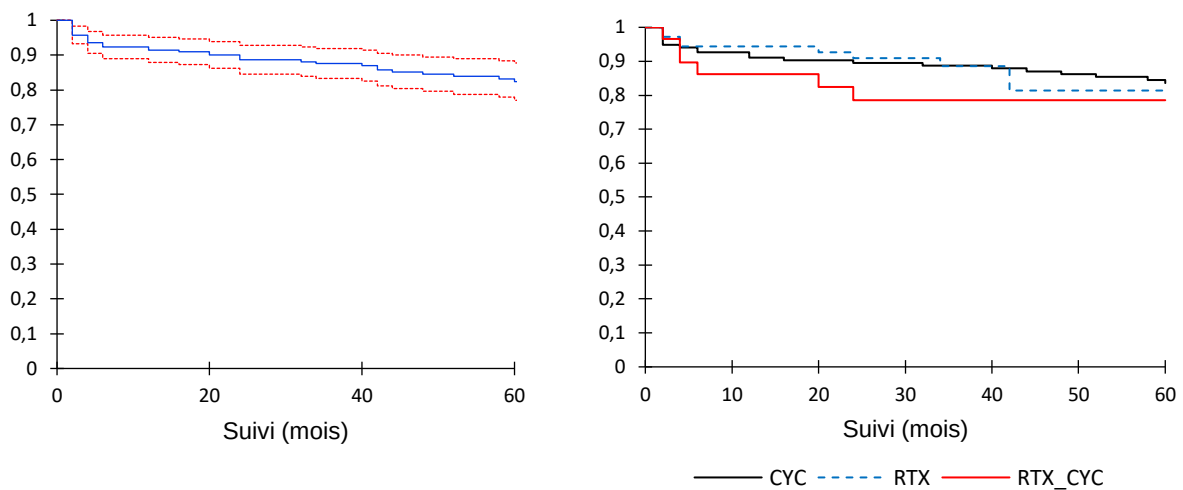


Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale à 5 ans (à gauche) ; et de la survie à 5 ans selon le traitement d'induction reçu (à droite).

ii) Obtention d'une rémission à 6 mois et 12 mois

La rémission à 6 mois était distribuée de la manière suivante pour les patients avec données disponibles :

- Dans le groupe RTX : 53 patients (87%) ont présenté une rémission, alors que 8 patients (13%) avaient une maladie toujours active. Enfin, les données étaient manquantes pour 12 patients (16,5%) sur les 73.
- Dans le groupe CYC : 74 patients (84%) ont présenté une rémission, alors que 14 patients (16%) avaient une maladie toujours active. Enfin, les données étaient manquantes pour 51 patients (36,7%) sur les 139.
- Dans le groupe RTX + CYC : 17 patients (77,3%) ont présenté une rémission, alors que 5 patients (22,7%) avaient une maladie toujours active. Enfin, les données étaient manquantes pour 7 patients (24,1%) sur les 29.

Concernant la rémission à 12 mois, nous observons :

- Dans le groupe RTX : 51 patients (85%) ont présenté une rémission, alors que 9 patients (15%) avaient une maladie toujours active. Enfin, les données étaient manquantes pour 13 patients (17,8%) sur les 73.
- Dans le groupe CYC : 74 patients (85%) ont présenté une rémission, alors que 13 patients (15%) avaient une maladie toujours active. Enfin, les données étaient manquantes pour 52 patients (37,4%) sur les 139.

- Dans le groupe RTX + CYC : 16 patients (69,5%) ont présenté une rémission, alors que 7 patients (30,5%) avaient une maladie toujours active. Enfin, les données étaient manquantes pour 6 patients (20,7%) sur les 29.

Au vu de l'ensemble des données manquantes, l'analyse statistique a été réalisée sur les courbes présentées dans la **figure 8**, plutôt qu'aux temps définis de 6 et 12 mois. Nous observons une diminution significative du score BVAS dans le temps pour chaque groupe ($p < 0,001$). Les courbes suggèrent également un contrôle plus rapide de la maladie dans le groupe RTX.

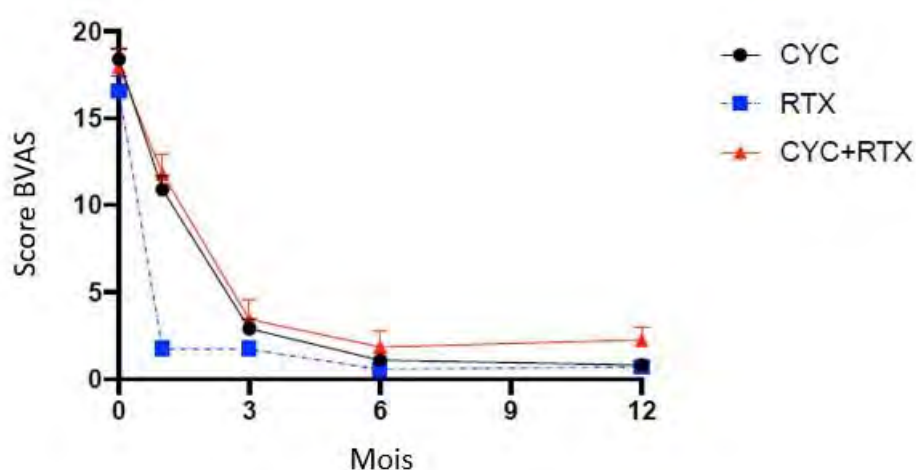


Figure 8. Evolution du score BVAS au cours des 12 premiers mois.

iii) Rechute au cours du suivi

Différents traitements immunosuppresseurs d'entretien étaient donnés aux patients pour maintenir la rémission. La classe des antimétabolites a pu être utilisée avant le développement du RTX et les résultats de l'étude MAINRITSAN⁽⁶⁷⁾ : ces thérapies inhibent la synthèse des composants nécessaires à la fabrication de l'ADN, et ont donc des propriétés immunosuppressives par leur action antiproliférative. Parmi elles, nous retrouvons l'Azathioprine (AZA) ; le Mycophénolate Mofétil (MMF) ; et le Méthotrexate (MTX). Le CYC était également utilisé en traitement d'entretien. Enfin, le RTX est utilisé en perfusion d'entretien tous les 6 mois. Certains patients n'ont pas reçu de traitement d'entretien pour des raisons diverses (décès précoce, absence d'entretien du fait d'une mise en dialyse, risque infectieux trop élevé).

Parmi les patients inclus dans notre cohorte :

-Dans le groupe RTX (n = 73), les données étaient manquantes chez 10 patients (13,7%). 13 patients (17,8%) n'ont pas eu de traitement d'entretien, et 2 (2,7%) ont reçu un antimétabolite (AZA/MMF/MTX). Les 48 autres patients (65,7%) ont eu des injections espacées de RTX.

-Dans le groupe CYC (n = 139), les données étaient manquantes chez 10 patients (7,2%). 18 patients (12,9%) n'ont pas eu de traitement d'entretien, 4 patients (2,9%) ont reçu du CYC, et 23 patients (16,5%) du RTX. Les 84 autres patients (60,4%) ont reçu un antimétabolite (AZA/MMF/MTX).

-Dans le groupe RTX + CYC (n = 29), les données étaient manquantes chez 1 patient (3,4%). 5 patients (17,2%) n'ont pas eu de traitement d'entretien, 5 patients (17,2%) ont reçu un antimétabolite (AZA/MMF/MTX), et 18 patients (62%) du RTX.

L'incidence cumulée des rechutes en fonction du traitement d'entretien est présentée dans la **figure 8**. Il y a significativement moins de rechute avec l'entretien par Rituximab ($p = 0,015$).

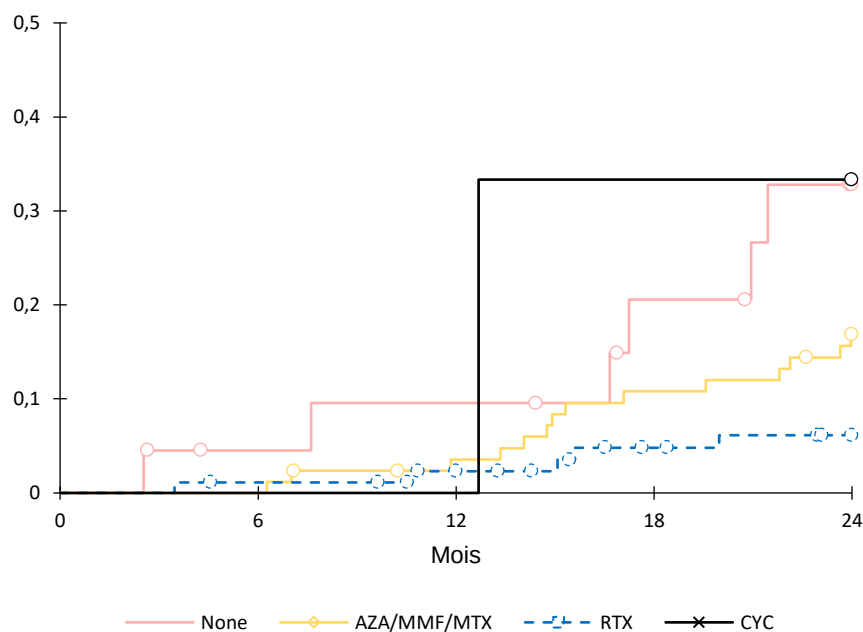


Figure 8. Incidence cumulée des rechutes en fonction du traitement d'entretien utilisé.

iv) Pronostic rénal à 6 mois et 12 mois

L'évolution du DFG et de la protéinurie au cours du suivi sont présentés dans la **figure 9**. Pour le DFG, il n'existe pas de différence significative entre les groupes. En revanche, on observe une amélioration significative du DFG dans le temps pour le groupe RTX et le groupe CYC ($p < 0,001$). Concernant la protéinurie, il existe une différence significative entre le groupe

RTX et les autres groupes ($p < 0,05$), mais également dans le temps au sein de chaque groupe ($p < 0,001$).

Concernant la mise en dialyse chronique au cours du suivi, elle était nécessaire chez : 4 patients (5,5%) du groupe RTX ; chez 27 patients (19,4%) du groupe CYC ; et 4 patients (13,7%) du groupe RTX + CYC. La mise en dialyse chronique était significativement plus élevée dans le groupe CYC ($p = 0,023$), mais la nécessité de dialyse au diagnostic était déjà significativement plus importante dans ce groupe.

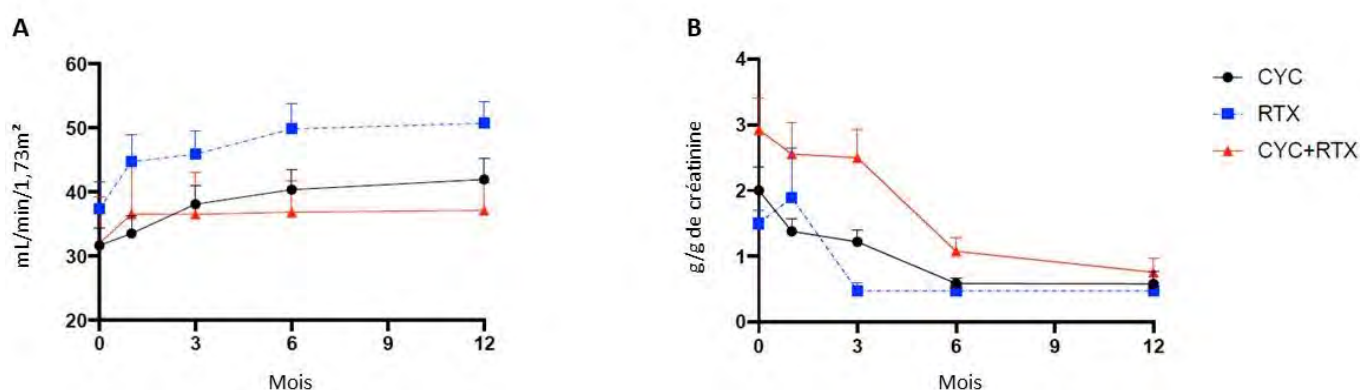


Figure 9. A- Evolution du DFG au cours des 12 premiers mois de suivi. B- Evolution de la protéinurie au cours des 12 premiers mois de suivi.

3) Tolérance du traitement

L'ensemble des évènements indésirables sont rapportés dans le **tableau 2**.

i) Évènements indésirables hématologiques

Les évènements indésirables d'ordre hématologique ont été étudiés en recueillant la survenue d'épisodes d'anémie, de thrombopénie, d'hémorragie, de neutropénie, et d'hypogammaglobulinémie. Des données étaient manquantes dans chacun des groupes :

- Dans le groupe RTX : nous disposions des données chez 67 des 73 patients.
- Dans le groupe CYC : nous disposions des données chez 123 des 139 patients.
- Dans le groupe RTX + CYC : nous disposions des données chez 27 des 29 patients.

Anémie

L'incidence d'une anémie inférieure à 8 g/dl était plus importante dans le groupe RTX + CYC avec 55,2% des patients, contre 28,3% pour le groupe RTX et 40,6% pour le groupe CYC ($p = 0,014$).

Thrombopénie

L'incidence d'une thrombopénie inférieure à 100 000 /mm³ au cours du suivi était sans différence significative entre les groupes avec 26% des patients dans le groupe RTX + CYC, contre 10,4% dans le groupe RTX et 12,2% dans le groupe CYC (p=0,124).

Hémorragie

L'incidence d'une hémorragie était quant à elle plus élevée dans le groupe RTX + CYC avec 22,2% des patients, contre 6% dans le groupe RTX et 8,1% dans le groupe CYC (p = 0,037).

Neutropénie

L'incidence d'une neutropénie inférieure à 500 /mm³ au cours du suivi était sans différence significative entre les groupes avec 14,8% des patients dans le groupe RTX + CYC, contre 4,5% dans le groupe RTX et 4% dans le groupe CYC (p = 0,103).

Hypogammaglobulinémie

L'incidence de l'hypogammaglobulinémie inférieure à 4 g/l était sans différence significative entre les groupes avec 14,8% des patients dans le groupe RTX + CYC, contre 4,5% dans le groupe RTX et 9% dans le groupe CYC (p=0,257).

ii) Évènements indésirables infectieux

Tous les épisodes d'infection bactérienne, virale ou opportuniste nécessitant une hospitalisation, et survenant dans les 450 jours après le traitement d'induction ont été recueillis.

Dans le groupe RTX, 13 patients (17,8%) ont présenté un total de 19 épisodes infectieux : 16 infections bactériennes, dont 3 nécessitant une prise en charge en réanimation ; 1 infection virale, sans nécessité de réanimation ; 2 infections opportunistes, dont 1 nécessitant une prise en charge en réanimation.

Dans le groupe CYC, 21 patients (15,1%) ont présenté un total de 24 épisodes infectieux : 16 infections bactériennes, dont 5 nécessitant une prise en charge en réanimation ; 2 infections virales, sans nécessité de réanimation ; 6 infections opportunistes, dont 1 nécessitant une prise en charge en réanimation.

Dans le groupe RTX + CYC, 1 patient (3,4%) a présenté un total de 2 épisodes infectieux : 2 infections bactériennes, sans nécessité de réanimation ; aucune infection virale, ou opportuniste.

L'incidence cumulée des épisodes infectieux de tout genre, et des épisodes infectieux bactériens est représentée dans la **figure 10**. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur la survenue globale d'infections (p = 0,190), ni sur la survenue d'infections bactériennes (p = 0,237).

Évènements indésirables	Groupe RTX (n = 73)	Groupe CYC (n = 139)	Groupe RTX + CYC (n = 29)	p-value
Hématologiques				
N/A	6	16	2	
Anémie, n (%)	19 (28,3%)	50 (40,6%)	16 (55,2%)	0,014
Thrombopénie, n (%)	7 (10,4%)	15 (12,2%)	7 (26%)	0,124
Hémorragie, n (%)	4 (6%)	10 (8,1%)	6 (22,2%)	0,037
Neutropénie, n (%)	3 (4,5%)	5 (4%)	4 (14,8%)	0,103
Hypogammaglobulinémie, n (%)	3 (4,5%)	11 (9%)	4 (14,8%)	0,257
Néoplasiques				
Tumeur solide, n (%)	7 (9,6%)	13 (9,3%)	1 (3,4%)	0,145
Infectieux				
Nombre de patients atteints, n (%)	13 (17,8%)	21 (15,1%)	1 (3,4%)	0,190
Infections bactériennes, n	16	16	2	0,237
dont réanimation, n	3	5	0	
Infections virales, n	1	2	0	
dont réanimation, n	0	0	0	
Infections opportunistes, n	2	6	0	
dont réanimation, n	1	1	0	
Cardio-vasculaires				
N/A	6	16	2	
Infarctus du myocarde, n (%)	0	3 (2,4%)	1 (3,7%)	0,348
Fibrillation auriculaire, n (%)	4 (6%)	13 (10,5%)	1 (3,7%)	0,400
AVC, n (%)	1 (1,5%)	7 (5,7%)	1 (3,7%)	0,438

Tableau 2. Évènements indésirables au cours du suivi.

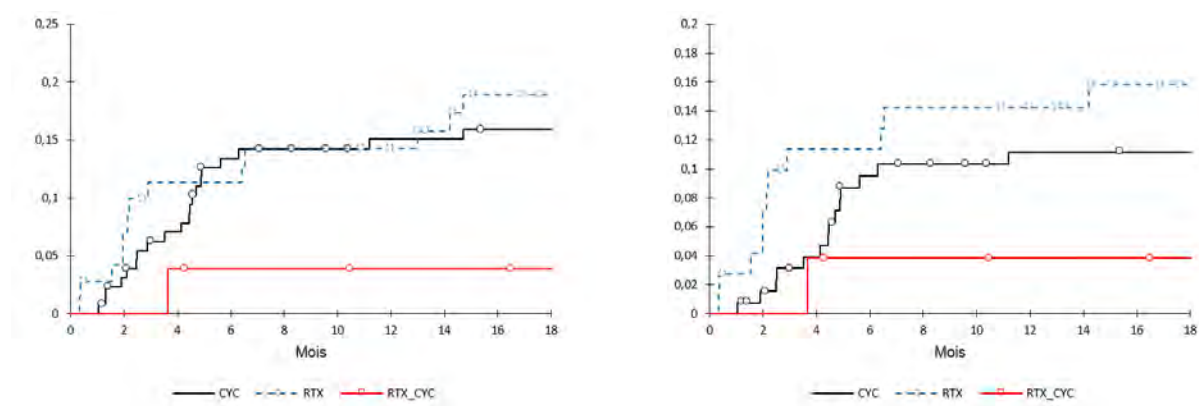


Figure 10. Incidence cumulée des épisodes infectieux de tout genre dans les 18 mois suivants le traitement d'induction (à gauche) ; et incidence cumulée des infections bactériennes dans les 18 mois suivants le traitement d'induction (à droite).

iii) Évènements indésirables néoplasiques

Dans notre cohorte, un total de 23 patients a développé une néoplasie au cours du suivi.

- Dans le groupe RTX, 7 patients (9,6%) ont présenté une néoplasie : 2 adénocarcinomes de prostate, 2 carcinomes basocellulaires, 1 carcinome papillaire rénal, 1 cancer du rectum, 1 pour lequel nous n'avons pas le type histologique.
- Dans le groupe CYC, 13 patients (10%) ont présenté un processus malin : 1 tumeur rénale, 2 carcinomes urothéliaux de vessie, 2 cancers du poumon dont 1 métastatique, 1 cancer du pancréas, 1 adénocarcinome d'origine gynécologique, 1 cancer du col de l'utérus, et 3 cancers cutanés (épidermoïde, basocellulaire ou mélanome), 2 pour lesquels nous n'avons pas le type histologique.
- Dans le groupe RTX + CYC, 1 patient (3,4%) a développé un sarcome de Kaposi.

Afin d'interpréter ces données, il était nécessaire de prendre en considération la variable temps (durée de suivi), en réalisant une incidence cumulée, présentée dans la **figure 11**. Celle-ci montre que la survenue de cancer au cours du suivi n'est pas modulée par l'immunosuppression d'induction, en analyse univariée ($p = 0,145$).

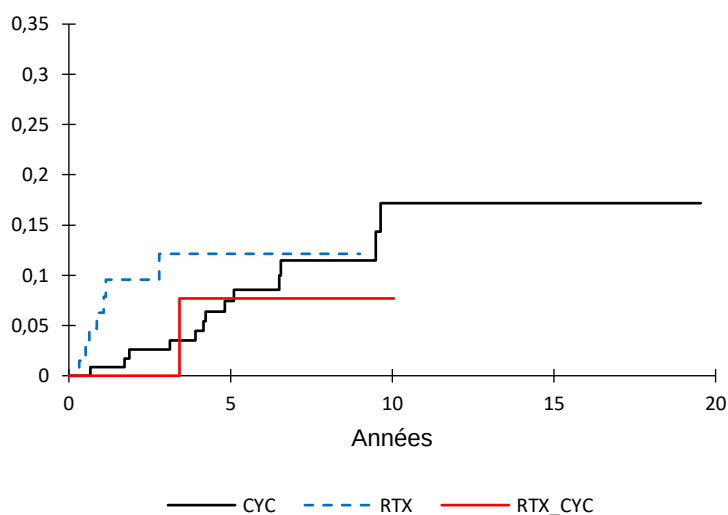


Figure 11. Incidence cumulée de la survenue de cancer au cours du suivi selon l'immunosuppression d'induction.

Néanmoins, il nous semblait important de prendre en compte l'âge (significativement plus important dans le groupe RTX) dans l'analyse statistique à l'aide d'une analyse multivariée selon l'âge et le RTX, afin de ne pas méconnaître un biais. L'âge apparaît comme un facteur de risque indépendant de survenue de cancer, contrairement à l'induction par RTX ou RTX + CYC.

Tableau 3

	Risque Relatif	Intervalle de confiance (borne inférieure)	Intervalle de confiance (borne supérieure)	p-value
<i>Variable</i>				
Âge	1,054	1,012	1,097	0,012
RTX	1,908	0,678	5,373	0,221
RTX + CYC	0,709	0,091	5,514	0,742

Tableau 3. *Risque relatif de survenue de cancer en analyse multivariée selon l'âge et le traitement par RTX.*

iv) Évènements indésirables cardio-vasculaires

Les évènements indésirables d'ordre cardio-vasculaire ont été étudiés en recueillant la survenue d'épisodes d'infarctus du myocarde, de fibrillation auriculaire, et accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique. Des données étaient manquantes dans chacun des groupes :

- Dans le groupe RTX : nous disposions des données chez 67 des 73 patients.
- Dans le groupe CYC : nous disposions des données chez 123 des 139 patients.
- Dans le groupe RTX + CYC : nous disposions des données chez 27 des 29 patients.

Infarctus du myocarde

La survenue d'un infarctus du myocarde au cours du suivi était faible dans l'ensemble des groupes, et sans différence significative : 3,7% dans le groupe RTX + CYC ; nulle dans le groupe RTX ; 2,4% dans le groupe CYC (p = 0,348).

Fibrillation auriculaire

L'incidence de la fibrillation auriculaire (FA) était quant à elle plus importante, mais sans différence significative entre les groupes. On retrouvait de la FA chez 3,7% des patients du groupe RTX + CYC ; 6% des patients du groupe RTX ; et 10,5% des patients dans le groupe CYC (p = 0,400).

AVC ischémique ou hémorragique

Enfin, la survenue d'un AVC d'origine ischémique ou hémorragique était sans différence significative entre les groupes : 3,7% patients du groupe RTX + CYC ; 1,5% des patients du groupe RTX ; et 5,7% des patients du groupe CYC (p = 0,438).

DISCUSSION

L'essor des traitements immunosuppresseurs a permis de nettement améliorer le pronostic vital et fonctionnel des vascularites associées aux ANCA. En effet, l'utilisation du Cyclophosphamide dans un premier temps, et l'arrivée du Rituximab en 2010 dans la prise en charge de ces pathologies a été un tournant majeur pour le pronostic des patients. Néanmoins, il est important de considérer le revers de la médaille : l'immunosuppression apporte avec elle, à court et long terme, son lot de complications qu'il est essentiel de prévenir, dépister, et traiter.

Notre étude a permis de comparer dans un premier temps l'efficacité d'un traitement d'induction par Cyclophosphamide, par Rituximab, ou par l'association de ces deux thérapies. Il apparaît que les différentes modalités d'induction sont équivalentes sur l'obtention d'une rémission de la maladie, avec des résultats satisfaisants, appuyant donc les conclusions d'études déjà publiées. En effet, plus de 75% de patients ont présenté un contrôle de la maladie à 6 mois, et 70% ou plus à 12 mois dans chaque groupe. Dans l'étude RITUXVAS, la rémission à 12 mois était observée chez 76% des patients du groupe RTX et 82% des patients du groupe CYC ; l'étude RAVE rapporte quant à elle à 12 mois une rémission chez 60% et 61% des patients respectivement. L'efficacité du RTX, du CYC, ou de l'association des deux thérapies semble être comparable dans cette indication.

L'atteinte rénale était l'atteinte d'organe prédominante de notre cohorte, objectivée par l'apparition ou la dégradation d'une insuffisance rénale (évaluée par la mesure de la créatinine plasmatique et le calcul du DFG), et/ou la présence d'anomalies du sédiment urinaire. Notre étude montre une amélioration significative de la fonction rénale dans le temps pour chacun des groupes, mais n'objective pas de différence entre eux. C'est un point important : en effet, l'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une morbi-mortalité non négligeable. Une amélioration de la fonction rénale est donc un axe primordial de la prise en charge chez ces patients.

Concernant la survie à 5 ans, elle était comparable entre les groupes, avec une proportion aux alentours ou supérieure à 80% dans chacun des bras d'induction.

Enfin, il apparaît que les patients ayant reçu un traitement d'entretien par Rituximab au cours du suivi, après obtention de la rémission, présentent une proportion moindre de rechute, comparé aux patients ayant reçu soit un antimétabolite, soit du Cyclophosphamide, ou une absence de traitement d'entretien. Ces données sont en accord avec l'essai renommé MAINRITSAN qui a permis d'améliorer le nombre de rechutes en proposant un entretien par Rituximab pour les vascularites à ANCA (GPA et PAM).

Nous nous sommes également intéressés à la tolérance des traitements dans notre cohorte. Le Cyclophosphamide a en effet montré une toxicité multiple (troubles hématologiques, toxicité vésicale, carcinogénicité, troubles de la fertilité...), et différentes études ont permis de diminuer l'exposition (administration IV plutôt que PO dans l'étude CYCLOPS⁽⁵⁶⁾ ; réduction des doses chez la personne âgée de plus de 65 ans dans l'étude CORTAGE⁽⁶⁸⁾), en vue de prévenir ces événements indésirables. Le Rituximab, après avoir montré sa non-infériorité en termes d'efficacité, pouvait être un bon candidat pour limiter ces

effets collatéraux. Les études RAVE et RITUXVAS visant à comparer le Cyclophosphamide au Rituximab n'avaient pas montré de différence significative en ce qui concerne la tolérance.

Sur le plan infectieux, on retrouve la survenue d'infections sévères à 18 mois chez 12% des patients traités par RTX, et 11% des patients traités par CYC dans l'étude RAVE ; et à 12 mois chez 18% des patients traités par RTX (avec deux injections de CYC), et 18% des patients traités par CYC dans l'étude RITUXVAS. Notre travail retrouve quant à lui une atteinte chez 13 patients (17,8%) du groupe RTX, 21 patients (15,1%) du groupe CYC et 1 patient (3,4%) du groupe RTX + CYC, sans qu'il y ait de différence significative entre les groupes. La difficulté dans l'interprétation de ces données est la prise de corticoïdes au long cours chez les patients qui peut apporter un biais. On note d'ailleurs qu'entre l'essai américain RAVE, où les corticoïdes étaient stoppés à 5 mois de l'induction pour les patients en rémission sans résurgence de la maladie, et l'essai européen RITUXVAS, où les patients recevaient toujours 5 mg de corticoïdes PO après 6 mois : la proportion d'infection était moindre outre-Atlantique.

Sur le versant carcinologique, les données de la littérature sont les suivantes : dans l'étude RAVE, au cours des 12 premiers mois de suivi, 2 patients (2%) du groupe CYC ont développé une néoplasie contre 5 (5%) dans le groupe RTX, sans différence significative. Dans l'étude RITUXVAS, 2 patients (6%) ont développé une néoplasie dans le groupe RTX (associé à 2 injections de CYC) après un suivi de 18 mois ; aucune néoplasie n'a été observée à 12 mois dans le groupe CYC. Notre travail ne montre lui aussi pas de différence entre les groupes RTX (néoplasie chez 7 patients soit 9,6%), CYC (néoplasie chez 13 patients soit 9,3%) et RTX + CYC (néoplasie chez 1 patient soit 3,4%). Le RTX ne semble pas montrer d'avantage comparé au CYC sur l'incidence d'un processus néoplasique. Par ailleurs, le seul facteur de risque ressortant de manière indépendante dans notre étude était l'âge des patients.

Sur le plan cardiovasculaire, l'incidence d'évènements dans la première année de suivi est faible dans la littérature. Il n'était pas notifié d'évènement de ce type dans RITUXVAS, alors que RAVE recensait 1 décès dans chaque groupe, dû à des causes cardio-vasculaires. Dans notre étude, les infarctus du myocarde, épisodes de fibrillation auriculaire ou d'accident vasculaire cérébral, étaient peu fréquents et sans différence significative entre les groupes. Il est probable que l'incidence de tels épisodes soit multifactorielle (âge, inflammation chronique du fait d'une vascularite infraclinique, insuffisance rénale chronique...), sans que les traitements d'induction ne puissent formellement être mis en cause.

Enfin, sur le plan hématologique, un surrisque d'anémie et d'hémorragie apparaissait dans le groupe traité par RTX + CYC dans notre étude. Il n'y avait pas de différence sur la survenue d'épisodes de thrombopénie, neutropénie ou hypogammaglobulinémie.

Bien que l'effectif de notre cohorte soit relativement important, et multicentrique, les limites principales de notre étude sont représentées par son caractère rétrospectif, et le manque d'exhaustivité de certaines données. Une étude randomisée, prospective, avec un suivi sur le long terme permettrait de répondre de manière plus puissante sur la tolérance des traitements.

CONCLUSION

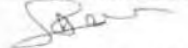
Au total, le traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA par Rituximab, Cyclophosphamide, ou association des deux, est équivalent sur le plan de l'efficacité et de la tolérance dans notre étude, en dehors de la survenue d'épisodes d'anémie ou hémorragie, plus important dans le groupe RTX + CYC.

Au vu de nos résultats, notre travail n'incite donc pas à préférer un traitement plutôt qu'un autre. Les habitudes de chaque centre, l'information éclairée au patient, permettront d'aider dans le choix de l'induction. Certaines situations doivent néanmoins amener le clinicien à proposer du Rituximab en induction, plutôt que le Cyclophosphamide : chez la femme en âge de procréer ou l'homme avec désir de parentalité, du fait de la toxicité gonadique du Cyclophosphamide ; ou une exposition préalable au Cyclophosphamide, pour diminuer la toxicité cumulative.

Enfin, l'utilisation d'une association Rituximab et Cyclophosphamide devra être discutée au cas par cas, en cas d'atteinte grave au diagnostic. Cette combinaison thérapeutique semble être associée à un surrisque d'anémie et d'hémorragie.

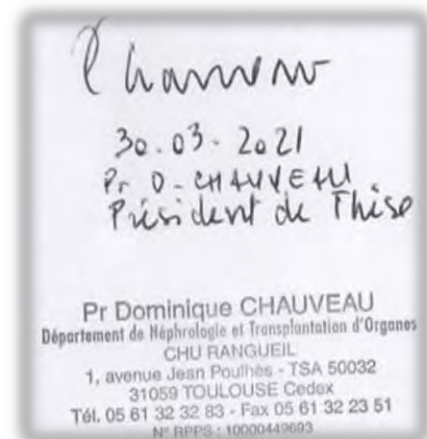
Vu et permis d'imprimer le : 01/04/2021

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse-Purpan



Didier CARRIÉ

D. CARRIÉ,
Doyen de la Faculté de Médecine
Toulouse Purpan



BIBLIOGRAPHIE

1. Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arterienerkrankung Periarteritis Nodosa die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1: 484, 1866.
2. Klinger H. Grenzformen der Periarteriitis nodosa. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 42 : 455-480, 1931.
3. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gessellschaft, 29 : 202-10, 1936.
4. Ronald J. Falk et al. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's) : an alternative name for Wegener's Granulomatosis. Arthritis and Rheumatism, 63 : 863-864, 2011.
5. F.J. Van der Woude et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes : tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet, 1(8426) : 425-9, 1985.
6. J.L Niles et al. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. Blood, 74(6) : 1888-93, 1989.
7. Meyer P. Ueber Periarteriitis nodosa oder multiple Aneurysm der mittleren und kleineren Arterien. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, 74 : 277-319, 1878.
8. Wohelwill F. Ueber die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteritis Nodosa. Archiv für pathologische Anatomie, 246 : 371-411, 1923.
9. J. Wainwright and J. Davson. The renal appearances in the microscopic form of periarteritis nodosa. Journal of Pathology and Bacteriology, 62(2) : 189-96, 1950.
10. D.J. Davies et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody : possible arbovirus aetiology? British Medical Journal (Clinical Research Ed.), 285(6342) : 606, 1982.
11. R.J. Falk and J.C. Jennette. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. The New England Journal of Medicine, 318 : 1651-7, 1988
12. A.R Lamb. Periarteritis Nodosa, a clinical and pathological review of the disease. The Archives of Internal Medicine, XIV (4) : 481-516, 1914.
13. J. Churg and L.Strauss. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. American Journal of Pathology, 27 (2) : 277-301, 1951.
14. Humbel J.R, Observation personnelle, non publiée.
15. J.C Jennette et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides, Proposal of an international consensus conference. Arthritis and Rheumatism, 37 :187-192, 1994.

16. J.C Jennette. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and Experimental Nephrology*, 17 : 603-606, 2013.
17. V.L.M Esnault. Apoptosis : the central actor in the three hits that trigger anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related systemic vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17 : 1725-1728, 2002.
18. V.Witko-Sarsat et al. Neutrophils : Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects. *Laboratory Investigation*, 80 : 617-653, 2000.
19. H.Yang et al. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps : Mechanims of Formation and Role in Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 7 : 302, 2016.
20. N.Borregaard and J.B Cowland. Granules of the Human Neutrophilic Polymorphonuclear Leukocyte. *Blood*, 89 : 3503-3521, 1997.
21. Y.C. Patry et al. Rats Injected with Syngenic Rat Apoptotic Neutrophils Develop Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12 : 1764-1768, 2001.
22. N.Rasmussen, A Wiik and D.R Jayne. A historical essay on detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30 : i8-i13, 2015.
23. Bonatti et al. Genetic Susceptibility to ANCA-Associated Vasculitis : state of the art. *Frontiers in Immunology*, 5 : 577, 2014.
24. P.A. Lyons et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 367 (3) : 214-223, 2012.
25. J.C. Jennette and R.J. Falk. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies and Associated Diseases : A review. *American Journal of Kidney Diseases*, XV : 517-529, 1990.
26. H.Xiao et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 110 : 955-963, 2002.
27. A.Schreiber et al. C5a Receptor Mediates Neutrophil Activation and ANCA-Induced Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20 : 289-298, 2009.
28. M.A. Little et al. Anti-Proteinase 3 Anti-Neutrophil Cytoplasm Autoantibodies Recapitulate Systemic Vasculitis in Mice with a Humanized Immune System. *PLoS ONE*, 7(1) : e28626, 2012.
29. L.Mouthon et al. Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. *La Presse Médicale*, 41 : 996-1003, 2012.
30. R.A. Watts et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(12) : 1156-7, 2001.

31. C.Comarmond and P.Cacoub. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener) : Clinical aspects and treatment. *Autoimmunity Reviews*, 13 : 1121-1125, 2014.
32. A.D. Mahr, T.Neogi and P.A. Merkel. Epidemiology of Wegener's granulomatosis : Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24 : 82-91, 2006.
33. J.C. Jennette, R.J. Falk. Small-Vessel Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 337 : 1512-1523, 1997.
34. P.Seo and J.H. Stone. The Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitides. *The American Journal of Medicine*, 117 : 39-50, 2004.
35. G.S. Hoffman et al. Wegener Granulomatosis : An Analysis of 158 Patients. *Annals of Internal Medicine*, 116 : 488-498, 1992.
36. R.J. Falk et al. Clinical Course of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Glomerulonephritis and Systemic Vasculitis. *Annals of Internal Medicine*, 113 : 656-663, 1990.
37. Mukhtyar et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 68 : 1827-1832, 2009.
38. A.B Tarabishy et al. Wegener's Granulomatosis : Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, and Management of Ocular and Systemic Disease. *Survey of Ophthalmology*, 55 : 429-444, 2010.
39. J.D. Finkelman et al. ANCA Are Detectable in Nearly All Patients with Active Severe Wegener's Granulomatosis. *The American Journal of Medicine*, 120 : 643.e9-643.e14, 2007.
40. L.Guillevin et al. The Five-Factor Score Revisited, Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine*, 90 : 19-27, 2011.
41. M.A. Gonzalez-Gay et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in Northwest Spain : Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 49 : 388-393, 2003.
42. R.A. Watts et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology*, 51 : 926-931, 2012
43. S.Fujimoto et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology*, 50 : 1916-1920, 2011.
44. D.G.I. Scott and R.A. Watts. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 17(5) : 607-610, 2013.
45. A.Karras. Microscopic Polyangiitis : New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 39 : 459-464, 2018.

46. A.Millet et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides : is it time to split up the group? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72 : 1273-1279, 2013.
47. L.Guillevin et al. Microscopic Polyangiitis : Clinical and Laboratory Findings in Eighty-Five Patients. *Arthritis and Rheumatism*, 42 : 421-430, 1999.
48. Y.Nguyen and L.Guillevin. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 39 : 471-481, 2018.
49. L.Raffray and L.Guillevin. Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis : A Review. *Drugs*, 78(8) : 809-821, 2018.
50. M.J. Reza et al. Wegener' granulomatosis : Long-Term Follow-up of Patients Treated With Cyclophosphamide. *Arthritis and Rheumatism*, 18 : 501-506, 1975.
51. S.N. Novack et al. Cyclophosphamide Therapy in Wegener's Granulomatosis. *The New England Journal of Medicine*, 284 : 938-942, 1971.
52. A.S. Fauci et al. Cyclophosphamide Therapy of Severe Systemic Necrotizing Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 301 : 235-238, 1979.
53. D.R.W. Jayne et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Quarterly Journal of Medicine*, 93 : 433-439, 2000.
54. K. De Groot et al. Randomized Trial of Cyclophosphamide Versus Methotrexate for Induction of Remission in Early Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*, 52 : 2461-2469, 2005.
55. D.R.W. Jayne et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18 : 2180-2188, 2007.
56. K. De Groot et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis : A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 150 : 670-680, 2009
57. J.H. Stone et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 363 : 221-232, 2010.
58. R.B. Jones et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 363 : 211-220, 2010.
59. U.Specks et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 369 : 417-427, 2013.
60. R.B. Jones et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis : 2-year results of a randomised trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74 : 1178-1182, 2015.
61. M. Walsh et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 382 : 622-631, 2020.

62. D.R.W. Jayne et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. The New England Journal of Medicine, 384 : 599-609, 2021.
63. A.Emadi, R.J. Jones, nd A. Brodsky. Cyclophosphamide and cancer : golden anniversary. Nature Reviews Clinical Oncology, 6 : 638-647, 2009.
64. T.Cerny et al. Mechanism of action of Rituximab. Anti-Cancer Drugs, 13 : S3-S10, 2002.
65. P.M. Kasi et al. Clinical review : Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. Critical Care, 16 : 231-241, 2012.
66. G.Chironi et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. Heart, 93 : 96-99, 2015.
67. L.Guillevin et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. The New England Journal of Medicine, 371 : 1771-80, 2014.
68. C. Pagnoux et al. Treatment of Systemic Necrotizing Vasculitides in Patients Aged Sixty-Five Years or Older. Arthritis & Rheumatology, 67 : 1117-1127, 2015.

AUTEUR : Clément KOUNDÉ

TITRE : Tolérance et efficacité d'une induction par Rituximab, Cyclophosphamide, ou association Rituximab/Cyclophosphamide, au cours des vascularites à ANCA.

DIRECTEUR DE THÈSE : Pr Stanislas FAGUER

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Médecine Purpan, 15 avril 2021.

Résumé

Introduction : La non-infériorité du Rituximab comparé au Cyclophosphamide a été démontrée dans l'obtention d'une rémission des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA). Néanmoins, il existe peu de données sur la tolérance de ces traitements au cours du suivi. **Méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, comparant des patients atteints de vascularite à ANCA, ayant reçu comme traitement d'induction du Rituximab (RTX), du Cyclophosphamide (CYC) ou une association de Rituximab et Cyclophosphamide (RTX + CYC). L'objectif principal était de comparer l'efficacité des traitements sur l'obtention d'une rémission ; et sur le pronostic vital et rénal à 6 et 12 mois. Le second objectif était de comparer la tolérance des traitements concernant la survenue d'évènements indésirables hématologiques, infectieux, néoplasiques et cardiovasculaires. **Résultats :** 241 patients ont été inclus : 73 traités par RTX, 139 traités par CYC, et 29 traités par RTX + CYC. L'obtention d'une rémission était comparable entre les groupes. Les pronostics vital et rénal étaient également comparables entre les groupes. Concernant la tolérance, la survenue d'une anémie ($p = 0,014$) et d'une hémorragie ($p = 0,037$) était plus importante dans le groupe RTX + CYC. La survenue d'évènements infectieux, néoplasiques ou cardiovasculaires était comparable entre les groupes. **Conclusion :** Notre étude montre à nouveau une équivalence d'efficacité du RTX comparé au CYC et à l'association RTX + CYC sur l'obtention d'une rémission de la maladie, ainsi que sur le pronostic vital et rénal. La survenue d'évènements indésirables était comparable entre les groupes, hormis pour la survenue d'épisodes d'anémie et d'hémorragie, plus importante dans le groupe RTX + CYC.

TITRE EN ANGLAIS : Tolerance and Efficacy of induction regimen by Rituximab, Cyclophosphamide, or Rituximab / Cyclophamide association in ANCA-associated vasculitis.

Mots-Clés : Vascularite, ANCA, Rituximab, Cyclophosphamide, Tolérance, Efficacité, Infection, Néoplasie, Evènement indésirable, Granulomatose avec polyangéite, Polyangéite microscopique.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

Faculté de Médecine Toulouse-Purpan – 37 allées Jules Guesde – 31000 TOULOUSE – France.