

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Rituximab (MabThera®) : nouveau médicament dans les vascularites associées à ANCA

C. VON FRENCKELL (1), P. DELANAYE (2)

**RÉSUMÉ :** Trois études randomisées, publiées récemment, ont démontré l'efficacité du rituximab dans le traitement d'induction et de maintenance des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles. Ces vascularites ayant une morbidité et une mortalité élevées, cela représente une avancée thérapeutique majeure.

**MOTS-CLÉS :** *Vascularites - Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles - Granulomatose avec polyangéite - Micropolyangéite - Lymphocyte B - Biothérapie - Rituximab*

### RITUXIMAB (MABTHERA®) : A NEW THERAPY FOR ANCA VASCULITIS

**SUMMARY :** Three recently published randomized studies have demonstrated the efficacy of rituximab in the induction and maintenance therapy of ANCA vasculitis. This is a major advance since these types of vasculitis entail a high morbidity and mortality.

**KEYWORDS :** *Vasculitis - Anti-neutrophil cytoplasm antibody - Granulomatosis with polyangiitis - Microscopic polyangiitis - B cell - Biologic therapy - Rituximab*

### INTRODUCTION

Les vascularites associées aux anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody) sont des maladies rares, hétérogènes et potentiellement redoutables. Elles font partie des vascularites touchant les petits vaisseaux.

La conférence internationale de Chapel Hill, qui s'est tenue en 2012, a proposé une nouvelle classification des vascularites avec modifications de certaines définitions (1).

Parmi les nouveautés, certaines vascularites associées aux ANCA (VAA) ont été renommées.

Ainsi, dorénavant, nous parlerons de la granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener), de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA, anciennement maladie de Churg-Strauss) et de la polyangéite microscopique (MPA : micropolyangéitis). L'avantage principal de ces nouvelles appellations réside dans le fait que la dénomination évoque déjà certaines caractéristiques cliniques (absence de granulomes dans le MPA et association spécifique de l'EGPA avec l'hyperéosinophilie et l'asthme).

L'incidence de ces maladies est estimée à quelques cas par millions d'habitants et par an avec une périodicité décrite pour la GPA. Le pic de fréquence se situe entre 45 et 65 ans (2, 3).

Reconnaître une VAA n'est pas aisé tant les manifestations cliniques peuvent être multiples (tableau I) (4).

L'association avec les ANCA est très fréquente. Les ANCA anti protéinase-3 (PR3) sont positifs dans près de 78,5% des GPA et les antimyéloperoxydases (MPO) dans 61% des MPA, mais ils peuvent être négatifs dans plus ou moins 10% des VAA surtout dans l'EGPA (5).

L'importance de reconnaître ces maladies réside essentiellement dans les morbidité et mortalité élevées et dans la fréquence importante des récurrences. Sans traitement, la mortalité atteint 90% à 2 ans. Plus de la moitié des GPA présenteront une récurrence dans les 5 ans et la mortalité à 5 ans atteint 10 à 50% selon les études, les traitements et les différentes VAA (6, 7).

TABLEAU I. FRÉQUENCE (%) DES MANIFESTATIONS PAR ORGANES DES VASCULARITES À ANCA

Système organique	Micro-polyangéite	Granulomatose avec polyangéite	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
Cutané	40	40	60
Rénal	90	80	45
Pulmonaire	50	90	70
Oreilles, nez, gorge	35	90	50
Musculo-squelettique	60	60	50
Neurologique	30	50	70
Gastro-intestinal	50	50	50

(1) Chef de Clinique, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service de Néphrologie, CHU de Liège.

Le choix thérapeutique dépendra du type de maladie, de la gravité de l'atteinte organique et de l'éventuel risque fonctionnel, vital pour l'organe et pour le patient.

Quatre facteurs de mauvais pronostic sont associés à une mortalité à 5 ans plus élevée : l'insuffisance rénale, l'atteinte cardiaque, l'atteinte digestive et l'âge > 65 ans. Par contre, la présence d'une atteinte ORL est associée à un meilleur pronostic (pour la GPA et l'EGPA) (8).

Avant l'arrivée du rituximab (RTX), nous avions à notre disposition les immunosuppresseurs habituels tels que le cyclophosphamide et les corticostéroïdes à hautes doses dans les formes sévères ou le méthotrexate, et l'azathioprine, principalement, dans les formes plus modérées ou dans le traitement de maintien de la rémission (9-13). Ces traitements ont révolutionné le pronostic vital des patients tout en engendrant une comorbidité importante liée aux doses élevées et prolongées de corticostéroïdes et de cyclophosphamide nécessaires dans les formes graves (infections et néoplasies secondaires) (14).

La mortalité, la morbidité (y compris celles liées aux traitements) et le taux élevé de rechutes sous traitement sont autant d'arguments qui justifient le développement d'autres approches thérapeutiques. Plusieurs études récentes concernant le RTX dans le traitement des GPA et des MPA sont en passe de révolutionner la prise en charge des VAA, tant dans l'induction de la rémission (RAVE et RITUXVAS) que de son maintien (MAINRITSAN) (15-18).

Le RTX (MabThera® de la firme Roche®) est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin (IgG1) dirigé contre le CD20 présent sur les cellules de la lignée B. Le CD20 est une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais est absent des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B, et des plasmocytes.

L'utilisation du RTX dans les vascularites associées aux ANCA a commencé, il y a près de 15 ans (19). Elle se justifie par sa capacité à inhiber les CD20+ précurseurs des plasmocytes sécrétant les ANCA. On retrouve sur les sites inflammatoires des lymphocytes B (LB) auto-réactifs et les LB activés sont corrélés à l'activité de la maladie (20).

## RTX EN INDUCTION DE LA RÉMISSION

Deux études randomisées récentes ont fait suite à plusieurs études prospectives. Nous ne détaillerons ici que les 2 premières (RAVE et RITUXVAS) (15-17).

RAVE est une étude de 197 patients souffrant d'une vascularite associée aux ANCA nouvelle ou récidivante; elle compare le RTX et le cyclophosphamide par voie orale. RITUXVAS est une étude de 44 patients *de novo* avec une atteinte rénale récente et sévère; elle compare le RTX avec le cyclophosphamide intraveineux (IV).

## RAVE

Dans RAVE (essai thérapeutique de non-infériorité, randomisé, en double aveugle et multicentrique), les critères d'inclusion comportaient une positivité pour les ANCA (MPO ou PR3) et un score BVAS/WG \* de minimum 3. Les patients avec insuffisance rénale sévère étaient exclus (créatinine sérique > 4,0 mg/dl) de même que ceux avec hémorragies alvéolaires nécessitant une ventilation assistée. Les sujets, randomisés selon un rapport 1/1, recevaient soit du cyclophosphamide oral à la dose de 2 mg/kg/jour, soit du RTX à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pendant 4 semaines. Les deux groupes recevaient 1.000 mg de méthylprednisolone pendant les trois premiers jours, puis une corticothérapie orale dégressive avec arrêt à six mois (1 mg/kg/jour de prednisolone avec un maximum de 80 mg/jour). Le groupe cyclophosphamide oral recevait un traitement de maintenance par azathioprine (2 mg/kg) s'ils avaient atteint la rémission entre 3 et 6 mois.

Le critère d'évaluation principal était la rémission complète à 6, 12 et 18 mois (BVAS/WG =0) et l'absence de corticoïdes.

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées dans le tableau II.

Le score moyen du BVAS/WG était de 8,5 ± 3,2 dans le groupe RTX et de 8,2 ± 3,2 dans le groupe cyclophosphamide.

L'étude a montré un taux de rémission complète à 6, 12, et 18 mois de 64, 47 et 39% dans le groupe RTX et de 53, 39, 33% dans le groupe cyclophosphamide (tableau III). La différence

\*(score BVAS/WG : score de Birmingham d'activité de la vascularite pour la granulomatose de Wegener; il est compris entre 0 et 68)

TABLEAU II. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES DES SUJETS ENRÔLÉS DANS RAVE

	Groupe Rituximab (n=99)	Groupe contrôle (n=98)	Valeur du P
Age de début (années)	54,0 ± 16,8	51,5 ± 14,1	0,26
Sexe (%)			0,29
Homme	46	54	
Femme	54	46	
Type de vascularite associée aux ANCA (%)			0,61
Granulomatose avec polyangéite	75	76	
Micropolyangéite	24	24	
Indéterminée	1	0	
Nouveau diagnostic (%)	48	49	0,62
Durée de la maladie pour les patients en récurrence (année)	6,5 ± 6,7	5,3 ± 7,4	0,31
Exposition préalable au cyclophosphamide (%)	82	74	0,10
Evaluation de la maladie			
BVAS/WG	8,5 ± 3,2	8,2 ± 3,2	0,38
PGA	5,7 ± 2,4	5,6 ± 2,40	0,67
Vasculitis Damage Index	1,4 ± 1,8	1,0 ± 1,4	0,17
Atteinte organique			
Signes ou symptômes généraux (%)	56	66	0,12
Atteinte cutanée (%)	20	16	0,48
Atteinte muqueuse et ophtalmologique (%)	27	26	0,48
Oreille, nez, gorge (%)	61	56	0,52
Péricardite (%)	0	1	0,5
Ischémie mésentérique (%)	2	0	0,5
Atteinte pulmonaire (%)	52	54	0,83
Atteinte rénale (%)	66	66	0,92
Hématurie (%)	28	29	0,96
Cylindres hématiques (%)	37	36	0,81
Clairance de créatinine (ml/min)	54 ± 3	69 ± 4	0,04
Atteinte neurologique (%)	25	15	0,08
Positivité des ANCA (%)			
Par l'immunofluorescence	98	96	
ANCA cytoplasmique	66	62	
ANCA périnucléaire	33	34	
Par Elisa	98	100	
Protéinase-3	67	66	
Myéloperoxydase	32	34	
Dose moyenne de corticoïdes des 14 jours précédant la première perfusion			
Méthylprednisolone (g)	0,8 ± 1,28	0,7 ± 1,1	
Prednisone (mg)	253,6 ± 236,5	296,1 ± 266,2	
BVAS/WG : Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, PGA : physician global assessment , VDI : vasculitis damage index, ANCA : anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles.			

TABLEAU III. POURCENTAGE DE PATIENTS AYANT ATTEINT UNE RÉMISSION COMPLÈTE À 6, 12 ET 18 MOIS (RAVE)

	Rituximab (n=99) nombre (%)	Cyclophosphamide/ Azathioprine (n=98)	Valeur du P
Rémission complète			
6 mois	63 (64)	52 (53)	0,13
12 mois	47 (47)	38 (39)	0,22
18 mois	39 (39)	32 (33)	0,32
Patients en rechute	51/99	50/99	
6 mois	34 (67)	21 (42)	0,01
12 mois	25 (49)	12 (24)	0,009
18 mois	19 (37)	10 (20)	0,06

n'est pas significative et l'étude prouve donc la non-infériorité du RTX.

Il n'y a pas eu, non plus, de différence significative dans les effets secondaires.

Parmi les patients ayant atteint une rémission dans les 18 mois, 76/99 (77%) dans le groupe RTX et 70/88 (71%) dans le groupe contrôle, 24 (32%) et 20 (29%), respectivement, ont présenté une rechute. Les patients PR3+, les sujets avec granulomatose avec polyangéite et les patients avec maladie récidivante ont rechuté plus fréquemment.

## RITUXVAS

RITUXVAS, une étude randomisée ouverte à deux bras, a comparé un schéma d'induction de RTX/cyclophosphamide et le schéma standard de cyclophosphamide IV chez des patients avec atteinte rénale. Les critères d'inclusion étaient un diagnostic de vascularite associée aux ANCA avec atteinte rénale (glomérulonéphrite nécrisante à la biopsie ou cylindres hématiques ou hématurie  $\geq 30$  GR par champs) et positivité des ANCA. Cela concernait les nouveaux cas de GPA, de MPA et de vascularite rénale isolée. Un rapport 3 : 1 en faveur du RTX a été décidé au vu des précédentes études ouvertes et de la nécessité d'étudier la sécurité du RTX. Avant l'inclusion, les échanges plasmatiques et l'administration de maximum 2 g de méthylprednisolone étaient autorisés.

Les deux groupes reçurent de la méthylprednisolone d'abord 1 g en perfusion, puis 1 mg/kg/jour avec diminution à 5 mg/jour à six mois.

Le premier groupe reçut du RTX à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pendant 4 semaines et deux perfusions de 15 mg/kg de cyclophos-

phamide lors des première et troisième perfusions de RTX.

Le second groupe fut traité par cyclophosphamide IV pendant 3 à 6 mois selon le schéma validé (15 mg/kg les jours 0, 14, 28, puis toutes les trois semaines jusqu'à rémission avec une diminution de dose à partir de 60 ans et à partir d'une créatinine sérique de 34 mg/litre). Un relais par azathioprine 2 mg/kg était introduit lorsque la rémission était atteinte dans le groupe cyclophosphamide. Il n'y avait pas de traitement de maintenance dans le groupe RTX. Les patients pouvaient être traités à nouveau en cas de rechute.

Les critères d'évaluation principaux étaient la rémission complète selon le BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score, un score différent de celui précédemment décrit qui peut être compris entre 0 et 63) à 12 mois et la fréquence des effets secondaires.

La rémission était obtenue lorsque le BVAS restait à 0 deux mois de suite et une rémission prolongée était définie par le maintien d'un BVAS à 0 pendant au moins six mois.

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées dans le tableau IV.

Les résultats ont montré un taux de rémission prolongée à 12 mois de 76% dans le groupe RTX et de 82% dans le groupe cyclophosphamide ( $p = 0,68$ ). Six patients dans le groupe RTX et un dans le groupe cyclophosphamide sont morts durant les 12 premiers mois de l'étude. Parmi les patients survivants, 93% des patients sous RTX et 90% des patients sous cyclophosphamide ont gardé une rémission prolongée ( $p = 0,80$ ). Cinq des 9 patients dialysés à l'inclusion de l'étude ont pu se passer de la dialyse. Le délai moyen pour obtenir la rémission était de 90 jours (79-112) dans le groupe RTX et de 94 jours (91-100) dans le groupe contrôle.

Tout comme dans l'étude RAVE, il n'y eut pas de différence significative dans la fréquence des effets secondaires. Quarante-deux pour cent des patients sous RTX ont présenté un effet secondaire sévère contre 36% dans le groupe contrôle.

Il était attendu d'observer moins d'effets secondaires sous RTX que sous cyclophosphamide, mais ce ne fut pas le cas. Plusieurs hypothèses sont soulevées pour expliquer ce phénomène : d'une part, le nombre élevé d'effets secondaires dus aux corticostéroïdes; d'autre part, la durée assez courte (6 et 12 mois) qui ne permet pas d'évaluer les effets secondaires à long terme du cyclophos-

TABLEAU IV. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES DES SUJETS ENRÔLÉS DANS RITUXVAS

	Groupe rituximab (n 33)	Groupe contrôle (n=11)
Age (années)		
Médiane (IQR)	68 (56-75)	67 (58-76)
Homme (%)	17 (52)	6 (55)
Diagnostic (%)		
Granulomatose avec polyangéite	18 (55)	4 (36)
Micropolyangéite	12 (36)	4 (36)
Vasculite rénale limitée	3 (9)	3 (27)
PR3 et MPO (U/ml)		
Médiane (IQR)	53 (14-100)	79 (28-163)
Positivité des ANCA no. (%)		
Cytoplasmique	20 (61)	5 (45)
Périnucléaire	13 (39)	6 (55)
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		
Médiane (IQR)	20 (5-44)	12 (9-33)
Organes touchés no.		
Médiane (IQR)	3 (1-4)	2 (1-4)
BVAS		
Médiane (IQR)	19 (14-24)	18 (12-25)
CRP (mg/dl)		
Médiane (IQR)	28 (12-87)	25 (7-87)
Vitesse de sédimentation (mm/heure)		
Médiane (IQR)	52 (14-82)	64 (21-106)
Nombre de dialysés à l'inclusion (%)	8 (24)	1 (9)
Méthylprednisolone (gramme)		
Médiane (IQR)	1 (1-1)	1 (1-1)
Utilisation d'échanges plasmatiques no. (%)	8 (24)	3 (27)
IQR : interquartile range; PR3 : protéinase-3; MPO : myéloperoxydase; ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody; GFR : glomerular filtration rate; BVAS : Birmingham vasculitis activity score; CRP : C reactive protein		

phamide (néoplasie, par exemple). Enfin, les patients étaient suivis de très près et les effets secondaires des leucopénies induites par le cyclophosphamide ont peut-être été anticipés.

## RTX DANS LE MAINTIEN DE LA RÉMISSION

Plusieurs études non randomisées avaient déjà souligné l'efficacité du RTX dans le maintien de la rémission (21-24).

Une étude prospective publiée en novembre 2014 vient de démontrer avec succès la supériorité du RTX sur l'azathioprine dans le traitement de maintien de la rémission : MAINRITSAN (18).

## MAINRITSAN

Cent quinze patients souffrant de GPA, de MPA ou de VAA avec atteinte rénale limitée, nouvelle ou récidivante, ont bénéficié d'un schéma d'induction comportant des perfusions de cyclophosphamide selon le schéma précité (15 mg/kg) avec trois perfusions de méthylprednisolone (15 mg/kg) et de la prednisolone dégressive (1 mg/kg au départ et 10 mg/j à six mois). Les patients devaient avoir une positivité pour les ANCA et/ou une biopsie rénale positive. Les patients en rémission complète correspondant à un BVAS à 0 (entre les mois 4 et 6) ont été randomisés en deux groupes et ont reçu comme traitement de maintenance soit du RTX 500 mg (J0, 14 puis les mois 6, 12 et 18), soit de l'azathioprine pendant 22 mois (2 mg/kg pendant un an, 1,5 mg/kg pendant 6 mois, 1 mg/kg pendant 4 mois). La prednisolone a été maintenue à la dose approximative de 5 mg/j pendant au moins 18 mois après la randomisation. La dernière évaluation a été réalisée au 28<sup>ème</sup> mois après la rémission c'est-à-dire 10 ou 6 mois, respectivement après la dernière dose de RTX ou d'azathioprine.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de rechute importante (BVAS>0 avec une atteinte d'un organe majeur et/ou une manifestation engageant le pronostic vital).

Cinquante-sept patients ont été inclus dans le groupe RITUX (47 GPA, 8 MPA, 2 VAA rénale limitée) et 58 dans le groupe contrôle (40 GPA, 15 MPA, 3 VAA rénale limitée). Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau V.

Les résultats de l'étude sont résumés dans la figure 1.

A 28 mois, dans le groupe azathioprine, 17 patients (29%) ont présenté une rechute majeure contre 3 (5%) dans le groupe RTX. Huit patients dans le groupe azathioprine ont présenté une rechute dans la première année de traitement (2 mg/kg), deux patients entre les mois 12 et 22 (1,5 puis 1 mg/kg) et 7 rechutes sont survenues après l'arrêt. Dans le groupe RTX, les rechutes

TABLEAU V. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES DES SUJETS ENRÔLÉS DANS MAINRISTAN

	Groupe Azathioprine (n=58)	Groupe Rituximab (n=57)	Valeur du P
Age (années)	56±14	54±13	0,33
Femme - no. (%)	30 (52)	20 (35)	0,07
Type de vascularite à ANCA - no. (%)			0,22
Granulomatose avec polyangéite	40 (69)	47 (82)	
Micropolyangéite	15 (26)	8 (14)	
Atteinte rénale limitée	3 (5)	2 (4)	
Statut de la maladie - no. (%)			
Nouvelles	47 (81)	45 (79)	
Récurrentes	11 (19)	12 (21)	
Organes atteints au diagnostic ou lors de la dernière poussée			
Oreilles, nez, gorge	41 (71)	48 (84)	0,08
Atteinte pulmonaire	38 (66)	33 (58)	0,40
Hémorragie alvéolaire	11 (19)	9 (16)	0,62
Atteinte rénale	41 (71)	40 (70)	0,95
GFR – ml/min/1,73m <sup>2</sup>			
Au moment de la rechute	53,8±35,4	72,0±46,7	0,06
A l'inclusion	59,4±29,7	68,3±29,3	0,08
Atteinte neurologique - no. (%)	19 (33)	23 (40)	0,40
Atteinte cardiaque - no. (%)	15 (26)	10 (18)	0,28
Atteinte cutanée et/ou muqueuse - no. (%)	22 (38)	20 (35)	0,75
Positivité des ANCA au diagnostic ou lors de la dernière poussée - no. (%)			
Immunofluorescence	54 (93)	54 (95)	0,99
ELISA	53 (91)	53 (93)	0,99
Positivité des ANCA à l'inclusion (rémission) - no. /total no. (%)			
Immunofluorescence	39/56 (70)	29/54 (54)	0,08
ELISA	23/53 (43)	26/54 (48)	0,62
Traitement d'induction (jusqu'à la rémission ou la randomisation) - mg			
Dose cumulative de CYC	6901±2395	7291±2290	0,38
Dose quotidienne initiale de prednisolone au diagnostic ou à la rechute	64,8±12,9	67,9±13,1	0,2
Dose quotidienne initiale de prednisolone au moment de la rémission	16,3±6,6	18,9±7,7	0,06

No : nombre, ANCA : antineutrophil cytoplasm antibody, GFR : glomerular filtration rate, CYC : cyclophosphamide.

sont survenues aux mois 8, 22 et 24. Dix-sept des 20 patients ayant présenté une rechute souffraient d'une GPA et 15 avaient une maladie inaugurale. Deux des 20 patients ont présenté leur rechute alors qu'ils avaient interrompu le traitement par prednisolone (tous deux dans le groupe azathioprine).

Les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes (14% d'infections sévères dans le groupe azathioprine et 19% dans le groupe RTX). Deux patients du groupe azathioprine sont décédés après avoir été en rémission.

Le taux de rechute dans MAINRITSAN était assez faible (comparativement à l'étude RAVE par exemple). L'explication est certainement à

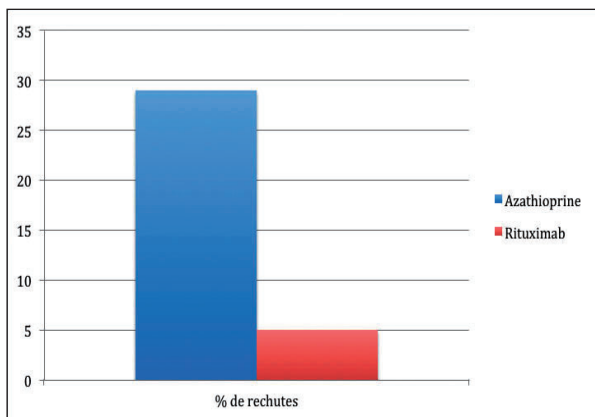


Figure 1. Pourcentage de rechutes majeures à 28 mois selon l'étude MAIN-RITSAN.

trouver dans le fait que les patients gardaient une petite dose de prednisolone au long cours.

On peut se demander si le schéma de diminution de l'azathioprine avec arrêt à 22 semaines n'a pas amené un biais en faveur du RTX, mais le taux de rechutes majeures n'a pas été plus élevé après la réduction de dose qu'avant et il fut, tout au long de l'étude, plus élevé dans le groupe azathioprine que dans le groupe RTX.

#### RTX DANS LES FORMES RÉCIDIVANTES

Le taux de rechutes sous traitement des VAA est particulièrement élevé, il peut dépasser 55% à trois ans avec un risque qui peut persister très longtemps. Les patients PR3+ et les GPA sont ceux le plus à risque de récurrence.

L'étude RAVE a étudié, d'une part, des patients en rechute naïfs de RTX, mais s'est également prolongée par une phase ouverte durant laquelle les patients en rechutes ont pu être retraités par RTX.

A l'inclusion, 50% des patients étaient en récurrence et, pour ce sous-groupe, le pourcentage de réponses était supérieur dans le groupe RTX. Parmi les 101 patients en récurrence, le taux de rémission dans le groupe RTX était de 67% à six mois et 49% et 37% maintenaient la rémission complète à 12 et 18 mois. Les valeurs correspondantes pour le groupe contrôle étaient de 42%, 24% et 20% (tableau III). L'étude a démontré la supériorité du RTX à 6 et 12 mois, mais pas à 18 mois.

Durant la phase ouverte, les patients initialement en rémission et qui présentaient une récurrence entre les mois 8 et 18 pouvaient bénéficier d'un (re-)traitement par RTX et prednisolone selon le même schéma (l'utilisation des bolus de méthylprednisolone était laissée à la discrétion

de l'investigateur). Vingt-six patients ont été retraités par RTX (15 avaient bénéficié initialement du traitement par RTX et 11 du traitement cyclophosphamide/azathioprine). Après 12 mois, 87% (13/15) des patients du groupe RTX et 91% (10/11) des patients du groupe cyclophosphamide/azathioprine ont atteint la rémission complète et 50% des 26 patients ont pu interrompre toute corticothérapie (17). Le taux de réussite chez ces récidivants était globalement identique à celui observé dans l'étude princeps.

#### RTX DANS LES FORMES RÉFRACTAIRES

Le caractère réfractaire est relativement difficile à définir. Les schémas d'induction varient d'une étude à l'autre mais, également, en fonction des avancées thérapeutiques des dernières années. Par exemple dans RAVE, 24% des patients n'ont pas atteint le critère de rémission à 6 mois et 5% n'ont pas du tout répondu au traitement d'induction par RTX ou cyclophosphamide (13).

Bien que cela ne repose pas sur des études randomisées, il est recommandé d'utiliser le RTX chez les patients réfractaires à un traitement par corticostéroïdes et cyclophosphamide (PO ou IV). De nombreux rapports de cas de patients (> 230 patients) ayant reçu du RTX pour des formes réfractaires ou récidivantes ont été publiés. Ces études ont montré un taux de rémission partielle ou complète de plus de 80% (25, 26).

#### RTX DANS LA GRANULOMATOSE ÉOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGÉITE (EGPA)

Il n'existe pas d'étude randomisée dans les EGPA, mais l'utilisation du RTX dans les formes graves, récidivantes ou réfractaires a été décrite avec efficacité dans quelques cas, ainsi que dans deux études rétrospectives (27, 28).

#### MABTHERA® EN PRATIQUE

Le MabThera® est remboursé en Belgique depuis 2014 dans l'induction (375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire, 4x) de la rémission des patients adultes souffrant d'une GPA ou d'une MPA avec un BVS/WG $\geq$ 3. Il est accessible aux pneumologues, néphrologues, rhumatologues et spécialistes en médecine interne générale.

Le MabThera® s'administre en perfusion lente à l'hôpital de jour. Une prémédication est conseillée (anti-histaminique, anti-pyrétique et

corticostéroïdes) afin de limiter les réactions allergiques.

Un dépistage des infections chroniques telles que la tuberculose, l'HBV, l'HCV, l'HIV est nécessaire avant tout traitement par MabThera®. Un traitement prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* est également recommandé.

Les critères de remboursement en Belgique sont résumés dans le tableau VI.

## CONCLUSION

Deux études randomisées dans l'induction de la rémission des granulomatoses avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (MPA) (RAVE et RITUXVAS) ont montré que le RTX était aussi efficace que le cyclophosphamide avec une fréquence d'effets secondaires similaire et qu'il était plus efficace chez les patients en récurrence après cyclophosphamide.

Une étude récente a montré sa supériorité dans le maintien de la rémission des GPA et MPA par rapport à l'azathioprine (MAINRITSAN).

Plusieurs études en cours vont essayer de répondre à différentes questions qui restent en suspens.

Peut-on diminuer la dose de corticostéroïdes ?

L'étude SCOUT va évaluer un schéma d'induction par RTX (4 x 375 mg/m<sup>2</sup>) tout en arrêtant les corticostéroïdes après 8 semaines. On se souviendra que le taux de rechutes était plus élevé dans l'étude RAVE que dans l'étude MAINRITSAN et qu'une des hypothèses avancées était l'arrêt complet des corticostéroïdes à 6 mois dans la première. Dans les études antérieures à celles du RTX, il semble que le maintien d'une faible dose de corticostéroïdes diminue le risque de récurrence.

Quelle schéma de maintenance utiliser ?

Une étude rétrospective publiée tout récemment a démontré l'efficacité du RTX dans le maintien de la rémission en utilisant un autre schéma thérapeutique : 1g deux fois toutes les deux semaines ou 375 mg/m<sup>2</sup> 4 fois, hebdomadaire en induction suivi d'une phase de maintien par 1 g de RTX tous les six mois pendant 24 mois (29).

RITAZAREM va étudier 160 GPA/MPA récidivantes induites par RTX avec une comparaison d'azathioprine (2 mg/kg) *versus* rituximab 1.000 mg/4 mois pendant 2 ans.

TABLEAU VI. CRITÈRES DE REMBOURSEMENTS DU MABTHERA® DANS LES VAA EN BELGIQUE

Induction de la rémission d'une granulomatose avec polyangéite ou une polyangéite sévère active de l'adulte
- Rechute après rémission par un traitement d'induction standard à base de CYC
- Réfractaire au traitement d'induction standard à base de CYC
- Contre-indication
o Hypersensibilité connue au cyclophosphamide ou à un de ses composants
o Dépression médullaire sévère
o Troubles hépatiques ou rénaux graves
o Infections aiguës du tractus urinaire et présence de cystite hémorragique
o Obstruction urinaire
o Inflammation de la vessie
o Infections actives
o Grossesse ou allaitement
o Femme avec désir actif d'enfants

MAINRITSAN 2 va comparer deux schémas de maintenance par RTX (perfusion systématique *versus* perfusion en fonction de la réapparition des ANCA, de leur augmentation ou de la réapparition des CD19+). L'étude MAINRITSAN a montré un risque de récurrence 7x plus élevé chez les patients dont les ANCA réapparaissent après avoir atteint la rémission. Les CD19+ réapparaissent avant les ANCA.

Un suivi prolongé des patients sous RTX est nécessaire afin d'évaluer les risques, notamment infectieux, à long terme et une évaluation des coûts/bénéfices est également à réaliser, le cyclophosphamide étant beaucoup moins onéreux.

En dehors d'une contre-indication au cyclophosphamide, celui-ci reste donc, avec les corticostéroïdes, le traitement de première intention dans la phase d'induction de la rémission des GPA et MPA. Le RTX est une alternative très intéressante et sera même préféré au cyclophosphamide devant une maladie récidivante après une rémission obtenue par cyclophosphamide ou devant une maladie réfractaire.

Pour l'EGPA et les formes pédiatriques, les premières informations semblent donner des résultats similaires au GPA/MPA de l'adulte, mais cela nécessite confirmation par des études randomisées (en cours chez l'enfant).

Les vascularites nécrosantes à ANCA sont des maladies rares potentiellement graves pour les organes touchés avec une mortalité/morbidité élevées.

Il est donc indispensable que ces patients soient pris en charge par une équipe spécialisée multidisciplinaire.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Vacon PA et al.— 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013, **65**, 1-11.
2. Watts RA, Mooney J, Skinner J, et al.— The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology*, 2012, **51**, 926-931.
3. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al.— Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000 : a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*, 2004, **51**, 92-99.
4. Jennette JC, Falk RJ.— Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1512-1523.
5. Mahr A, Katsahia S, Varet H, et al.— Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*, 2013, **72**, 1003-1010.
6. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, et al.— Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology*, 2010, **49**, 2181-2190.
7. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al.— Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 1004-1010.
8. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al.— The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Med*, 2011, **90**, 19-27.
9. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, et al.— Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement : a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 1835-1844.
10. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al.— Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2790-2803.
11. Jayne DR, Rasmussen N, Andrassy K, et al.— A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 36-44.
12. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al.— Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009, **150**, 670-680.
13. Schönemark U, Gross WL, de Groot K.— Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol*, 2014, **10**, 25-36.
14. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al.— Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**, 488-494.
15. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.— Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 221-232.
16. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al.— Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 417-427.
17. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.— Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 211-220.
18. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al.— Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 1771-1780.
19. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, et al.— Response of Wegener's, granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 2836-2840.
20. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al.— Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*, 2012, **51**, 634-643.
21. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al.— Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*, 2014, **66**, 3151-3159.
22. Alberici F, Jayne RW.— Impact of rituximab trials on the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, **29**, 1151-1159.
23. Pendergraft WF, Cortazar FB, Wenger J, et al.— Long-term maintenance therapy using-rituximab-induced continuous B-Cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, **9**, 736-744.
24. Charles P, Néel A, Tieulé N, et al.— Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-Associated vasculitides : a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology*, 2014, **53**, 532-539.
25. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al.— Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*, 2012, **71**, 327-333.
26. Guillevin L.— Treatment of severe and/or refractory ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, **16**, 430.
27. Muñoz SA, Gandino IJ, Orden AO, et al.— Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin*, 2014, [Epub ahead of print].
28. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al.— Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*, 2014, [Epub ahead of print].
29. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al.— Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*, 2014, [Epub ahead of print].
30. Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, et al.— BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 1464-1477.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. von Frenckell, Service de Rhumatologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. Email : cvonfrenckell@me.com