

Recent Evidence in Vasculitis Science and Treatment

RE  ISIT

Prise en charge de la VAA dans la pratique clinique

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

À la fin de ce programme de formation, les participants devraient être en mesure :

1. de diagnostiquer la VAA à l'aide des observations cliniques, des tests ANCA et des biopsies; d'identifier et d'exclure les maladies semblables à la vascularite; de mesurer la gravité de la maladie
2. de déterminer le traitement d'induction optimal selon la stratification du risque (phénotype, gravité de la maladie, facteurs pronostiques – prise en charge initiale)
3. de déterminer le traitement d'entretien optimal pour prévenir des récurrences (prise en charge à long terme)
4. d'analyser les résultats thérapeutiques prévus, les effets secondaires possibles à long terme et la manière d'évaluer les lésions liées à la maladie

APERÇU DU PROGRAMME

Comité scientifique	Université
D^r Simon Carette – Co-président D^r Nader Khalidi – Co-président D^r Christian Pagnoux D^r Gerard Cox D^{re} Joanne Bargman D^r Eric Rich D^r Michael Walsh	Université de Toronto, Toronto (Ontario) McMaster University, Hamilton (Ontario) Université Paris Descartes, Paris, France et Université de Toronto, Toronto (Ontario) McMaster University, Hamilton (Ontario) Mount Sinai Hospital, UHN, Toronto (Ontario) Université de Montréal, Montréal (Québec) McMaster University, Hamilton (Ontario)
Modules du programme	Principaux auteurs
1. Renseignements généraux : Vascularite associée aux ANCA	Tous les membres du comité
2. Première étude de cas – Diagnostiquer la vascularite associée aux ANCA : Diagnostic, utilité des tests ANCA et des biopsies	D ^r Simon Carette D ^r Christian Pagnoux
3. Deuxième étude de cas – Prise en charge de la vascularite avérée dans la pratique clinique : Rémission et entretien	D ^r Nader Khalidi D ^r Gerard Cox
4. Troisième étude de cas – Quand la vascularite n'est-elle pas une vascularite? Diagnostic et traitement	D ^{re} Joanne Bargman D ^r Simon Carette

DIVULGATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Ce programme est rendu possible grâce à des subventions à l'éducation de :

- Hoffman-La Roche

DIVULGATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POSSIBLES

Nom de l'animateur

Divulgation des conflits financiers

- Affiliations avec des sociétés pharmaceutiques
- Subventions/appui à la recherche
- Comités aviseurs
- Consultant

ÉNONCÉ RELATIF À L'ATTRIBUTION DES CRÉDITS

La Direction du Développement professionnel continu (DDPC) de la faculté de médecine de l'Université de Montréal est pleinement agréée par le Conseil d'agrément de l'éducation médicale continue (CACME) et par le Collège des médecins du Québec (CMQ).

La DDPC approuve cette activité donnant droit à trois heures de crédits de catégorie 1 (MainPro-M1) aux omnipraticiens (médecins de famille) qui y participent.

Pour les médecins spécialistes, la DDPC approuve un crédit par heure de participation, à raison d'un total de trois crédits pour l'ensemble de l'activité, conformément au programme de Maintien du certificat du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada (CRMCC).

Ce programme décerne à tous les autres participants un certificat de participation à trois heures d'activité.

Les participants doivent réclamer uniquement le nombre d'heures de participation.

CERTIFICAT

Université 
de Montréal

Faculté de médecine
Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé (CPASS)
Direction de développement professionnel continu

Le présent document atteste que

« Prénom » « Nom »

a participé au programme intitulé

« REVISIT »

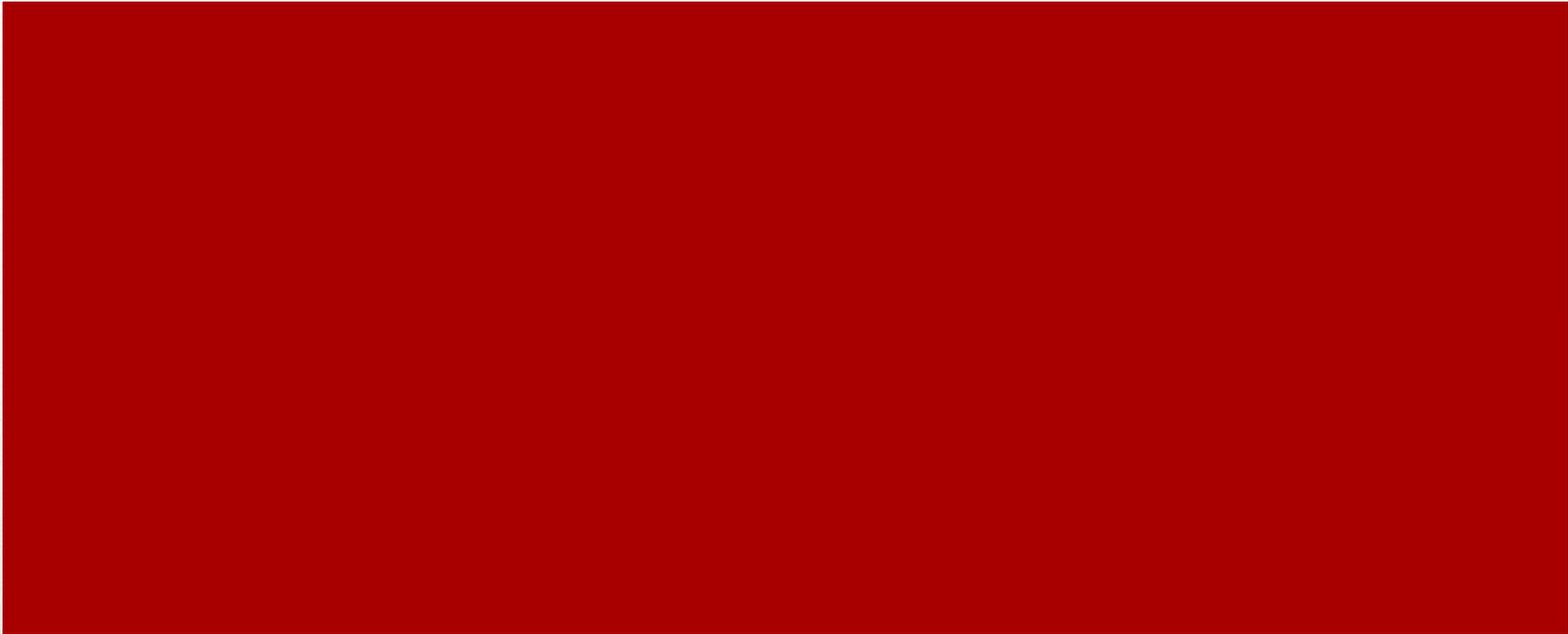
(date)

Cet événement a été agréé et donne droit à un maximum de trois crédits de FMC
(catégorie 1, MainProM1, section 1).

Chaque participant ne doit réclamer que le ou les crédits correspondant au nombre d'heures réellement consacrées à l'activité
(à raison de un crédit par heure de participation).



François Bénard, M.D.
Le directeur
Développement professionnel continu



**CONTEXTE :
VASCULARITES ASSOCIÉES
AUX ANCA**

Vascularite associée aux ANCA

Contexte : Vascularites associées aux ANCA (VAA)

- Définitions
- Formes de VAA
- Épidémiologie
- Étiologie
 - Anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques
- Diagnostic et sous-groupes
- Mesures de l'activité de la maladie
- Approches thérapeutiques

Définition de la vascularite

- Vascularite : inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins, infiltration par leucocytes
- Les vascularites sont classées d'après la taille prédominante des vaisseaux sanguins touchés
- Les lésions des vaisseaux sanguins peuvent entraîner une occlusion des vaisseaux et une ischémie des tissus à l'origine des manifestations cliniques de la VAA, lesquelles peuvent toucher plusieurs organes
- Les vascularites associées à la présence d'ANCA sériques, dans les vaisseaux de petit (à moyen) calibre, sont appelées « vascularites associées aux ANCA » :
 - Granulomatose (ou syndrome) de Wegener
 - Polyangéite microscopique (PAM)
 - Syndrome de Churg et Strauss (angéite granulomateuse allergique)

Épidémiologie de la VAA

- L'incidence annuelle des trois sous-types de VAA (granulomatose de Wegener, PAM et SCS) combinés est estimée à environ 10 à 20 cas par million¹⁻³
- Les taux d'incidence semblent varier selon les pays¹⁻³
 - L'incidence annuelle de la VAA aux États-Unis est d'environ 6 000 cas, la prévalence estimée étant de 25 000 à 30 000 cas^{4,5}
 - Au Canada, l'incidence annuelle globale de la VAA, y compris la granulomatose de Wegener, le SCS, la PAM et la PAN chez les patients de plus de 15 ans est d'environ 530 cas; la prévalence est estimée à environ 4 000 cas⁶
- L'incidence culmine entre l'âge de 45 et 65 ans, mais la VAA peut survenir à n'importe quel âge^{2-3,7}

Atteinte des organes dans la VAA

- VAA : souvent grave et parfois mortelle
- Atteinte symptomatique des organes : un seul organe ou plusieurs
- La répartition des organes atteints peut évoquer une vascularite précise

Soupçonner la VAA en présence de plusieurs symptômes généraux qui ne sont pas causés par des infections ou des tumeurs malignes, par exemple¹ :

- Insuffisance rénale → glomérulonéphrite liée à l'insuffisance rénale (biopsie rénale)
- Éruptions cutanées
- Infiltrats pulmonaires → il peut s'agir d'infiltrats focaux passagers, d'une maladie interstitielle, voire d'une hémorragie pulmonaire massive avec capillarite alvéolaire
- Manifestations neurologiques

Diagnostic de la VAA

Outre les observations cliniques

Les tests utilisés pour le diagnostic de la VAA comprennent¹⁻³ :

- Analyses de sang (ou de sérum)
- Analyse d'urine
- Imagerie médicale
- Biopsie tissulaire

Caractéristiques de la VAA

	Granulomatose de Wegener	PAM	SCS
Inflammation granulomateuse	OUI (surtout des voies respiratoires)	NON	OUI, riche en éosinophiles
Manifestations pulmonaires	Infiltrats et nodules; hémorragie alvéolaire	Hémorragie alvéolaire	Asthme, infiltrats (rarement, nodules)
Autres manifestations fréquentes	Perforation de la cloison nasale; déformation du nez en lorgnette; multinévrite; glomérulonéphrite+	Multinévrite; glomérulonéphrite ++	Rhinite allergique; multinévrite

VAA, vascularite associée aux anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA); SCS, syndrome de Churg et Straus; PAM, polyangéite microscopique.

1. Bosch *et al.* JAMA 2007;298(6):655-69; 2. Langford. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S216-25; 3. Gómez-Puerta JA, Bosch X. Am J Pathol 2009;175(5):1790-8.

Les anticorps dans la VAA

Les deux principaux types d'immunofluorescence des ANCA sont¹ :

- Coloration cytoplasmique (c-ANCA)
- Coloration périmoléculaire (p-ANCA)

Les ANCA de la VAA sont souvent spécifiques de certaines protéines cytoplasmiques des neutrophiles dans un test ELISA²⁻⁴ :

- Les ANCA dirigés contre la PR3 sont surtout associés aux c-ANCA et à la granulomatose de Wegener
- Les ANCA dirigés contre la MPO sont plus souvent associés aux p-ANCA et à la PAM ou au SCS

Tous les patients atteints de VAA ne sont pas forcément porteurs d'ANCA.

- Environ 90 % des patients atteints de la granulomatose de Wegener, 70 % des patients atteints de PAM, et moins de 50 % des patients atteints du SCS sont porteurs d'ANCA

VAA, vascularite associée aux anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA); SCS, syndrome de Churg et Strauss; PAM, polyangéite microscopique; PR3, protéinase-3; MPO, myéloperoxydase

1. Hagen *et al.* *Kidney Int.* 1998;53(3):743-53; 2. Kallenberg *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(6):399-405; 3. Langford *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S216-25; 4. Gómez-Puerta *et al.* *Am J Pathol* 2009;175(5):1790-8; 4.

Facteurs de risque de VAA

L'infection peut être un facteur aggravateur ou déclencheur de la granulomatose^{1,2}

- *Staphylococcus aureus* est souvent isolé des voies respiratoires supérieures des patients atteints de granulomatose de Wegener
- La présence de *S. aureus* dans les voies nasales a été liée à un risque accru de récurrence de la granulomatose de Wegener

Les facteurs environnementaux de la granulomatose (et la MPA) comprennent^{1,2} :

- Exposition persistante à des particules de silice, à des bovins ou à la poussière

Les facteurs génétiques peuvent inclure^{1,3,4} :

- Une mutation du gène *PTPN22* (qui code pour la protéine tyrosine phosphatase) dans la granulomatose (ainsi que dans un certain nombre d'autres troubles auto-immuns)³
- Mutations dans le gène alpha-1 antitrypsine³
- Expression anormale de plusieurs gènes, y compris PR3 et MPO⁴

VAA, vascularite associée aux ANCA; ANCA, anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques, PR3, protéinase-3; MPO, myéloperoxydase

1. Ntatsaki *et al.* *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(3):447-61; 2. Watts *et al.* *Cleve Clin J Med* 2002;69 Suppl 2:S1184-6; 3. Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ. *Semin Immunopathol* 2007;29(4):459-74; 4. Yang JJ, Pendergraft WF, Alcorn DA, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2103-14.

Définition des sous-groupes pathologiques de la VAA

Définitions des sous-groupes de VAA selon l'EUVAS¹⁻³ :

- Localisée
- Initiale/systemique
- Généralisée
- Grave
- Réfractaire

Les autres définitions utilisées lors d'essais cliniques dépendent¹⁻³ :

- de l'absence de symptômes constitutionnels et généralement du statut ANCA-négatif
- de la présence de symptômes constitutionnels, du statut ANCA-positif ou ANCA-négatif
- du statut ANCA-positif
- d'une maladie réfractaire au traitement de référence
- de la gravité
- des taux de créatinine sérique

Mesure de l'activité de la maladie dans la VAA

L'activité de la maladie dans la VAA peut être mesurée avec :

Le score d'activité de la vascularite de Birmingham (BVAS)¹⁻²

- Le score BVAS original de 1994, la version 3 du BVAS ou le score BVAS/WG dans le cas de la granulomatose de Wegener³

Approches thérapeutiques actuelles pour la VAA

Le traitement de la VAA comprend deux phases^{1,2} :

1. Induction
2. Entretien

* Le SCS n'a pas été évalué dans le cadre de ces études.

VAA, vascularite associée aux ANCA; ANCA, anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques; AZA, azathioprine; SCS, syndrome de Churg et Strauss; CYC, cyclophosphamide; EUVAS, *European Vasculitis Study group*; MTX, méthotrexate; PAM, polyangéite microscopique; TMP-SMX, cotrimoxazole



DIAGNOSTIQUER LES VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA

Diagnostic, utilité des tests ANCA et biopsies

Principaux auteurs : D^r Simon Carette, D^r Christian Pagnoux

ÉTUDE DE CAS

CONTEXTE

M. JG, 56 ans

- Aucun diagnostic antérieur
- Sinusite récurrente (2 ans)
- Rhinite (+ grosse croûte une fois)
- Ulcère de la langue (2 mois)
- Fatigue (2 mois)

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

- Divorcé et père de deux enfants
- Tailleur professionnel
- Joueur de golf
(il a arrêté il y a 1 mois)
- Ancien fumeur (40 paquets par
année)
- Son frère a eu un cancer du
larynx (fumeur)



ÉTUDE DE CAS

RÉSULTATS DES ANALYSES DE LABORATOIRE

- Hb = 90 g/dL
- VS : 94 mm après la 1^{re} heure
- CRP : 180 mg/L
- Créatinine sérique : 102 μ mol/L
- Pas de GR; protéines : 0,28 g/24 h

RÉSULTATS DES RADIOGRAPHIES

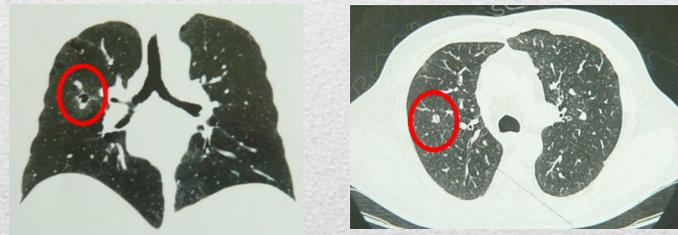
- Radiographie pulmonaire : nodules
- TDM des sinus
- TDM du thorax

DIAGNOSTIC

- Ressemble à une vascularite / granulomatose de Wegener



Perforation de la cloison nasale



Nodules (un avec excavation)

POINT D'INTERACTION

Comment pouvez-vous confirmer le diagnostic de vascularite chez ce patient?

Une biopsie serait-elle utile? Dans l'affirmative, de quel tissu souhaiteriez-vous effectuer un prélèvement?

- a. Poumon
- b. Rein
- c. Sinus
- d. Tissu buccal
- e. Autre

CONFIRMATION DE LA GRANULOMATOSE DE WEGENER

Confirmation histologique de la granulomatose de Wegener¹⁻⁵

- Vascularite
- Nécrose
- Granulomes

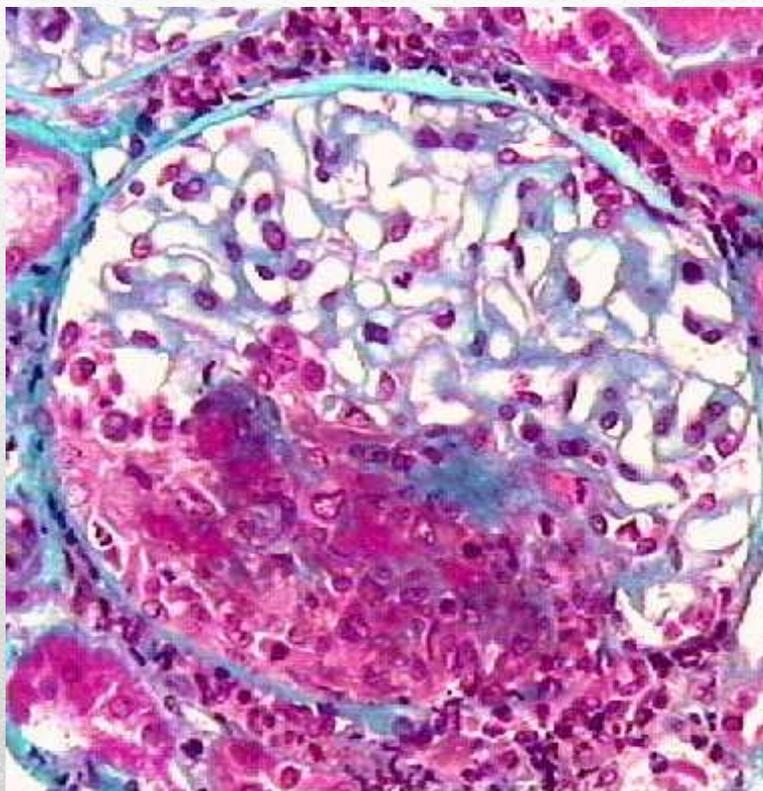
Résultats pathologiques des biopsies de la tête et du cou dans la granulomatose de Wegener

Résultat(s) pathologique(s)	Fréquence (%)
Résultats individuels	
Vascularite (V)	26-48
Nécrose (N)	33-53
Inflammation granulomateuse (G)	42-53
Résultats combinés	
V + N	23-30
V + G	17-21
V + N + G	3-16

Résultats pathologiques des biopsies pulmonaires dans la granulomatose de Wegener

Résultat(s) pathologique(s)	Fréquence (%)
Biopsies pulmonaires chirurgicales (n = 82)	
Vascularite et nécrose	89
Granulomes et nécrose	90
Granulomes + vascularite + nécrose	91
Biopsies transbronchiques (n = 59)	
Vascularite	7
Granulomes et vascularites	5

Atteinte rénale sur une biopsie du rein



SEULEMENT en présence de lésions rénales

- Glomérulonéphrite
- Focale, segmentaire, nécrosante, à croissants
- Pauci-immune
- Vascularite rarement observée (< 15 %)
- Les granulomes sont encore plus rares en cas de granulomatose de Wegener (3 %)

Biopsie d'autres tissus

Biopsie des nerfs et des muscles

- SEULEMENT en cas de lésions nerveuses
- Vascularite dans 40 à 60 %

Biopsie cutanée

- SEULEMENT en cas de lésions cutanées
- > 80 %, mais souvent non spécifique (« vascularite leucoclasique »)

Biopsie d'autres lésions

- Tumeur orbitaire, tumeur paravertébrale... (en cause dans > 60 % des cas)



POINT D'INTERACTION

Un test ANCA peut-il remplacer une biopsie chez ce patient?

Si le test est positif, dans quelle mesure pouvez-vous présumer que ce patient est atteint de vascularite?

Sensibilité et spécificité des ANCA

La sensibilité des ANCA dépend :

- de la méthode utilisée pour mesurer les ANCA
 - épreuve d'immunofluorescence indirecte (IFI)
 - épreuve immuno-enzymatique (ELISA)
- de la maladie en soi :
 - granulomatose de Wegener, PAM, SCS
- du degré d'activité de la maladie lorsque l'épreuve est réalisée.

La spécificité des ANCA dépend :

- de la population servant de comparaison (sujets malades par rapport à des témoins en bonne santé)

Sensibilité et spécificité des ANCA

Sensibilité

- L'IFI est plus sensible que le test ELISA
- Un résultat positif à l'IFI doit TOUJOURS être confirmé par un test ELISA
- La sensibilité du test ANCA par IFI et/ou un test ELISA peut atteindre 90 % dans le cas de la granulomatose de Wegener évolutive généralisée, mais elle peut être de 60 % seulement dans le cas d'une maladie limitée

Spécificité

- Comparativement aux témoins malades, les spécificités sont les suivantes :
 - c-ANCA = 95 %
 - p-ANCA = 81 %
 - anti-PR3 = 87 %
 - anti-MPO = 91 %
- La spécificité de l'association p-ANCA + anti-PR3 OU p-ANCA + anti-MPO atteint les 99 %

Sensibilité et spécificité des ANCA

ANCA par IFI et/ou ELISA?

	IFI			ELISA		IFI + ELISA		
	C	P	C/P	Anti-PR3	Anti-MPO	C/PR3	P/MPO	Globalement
Sensibilité pour la granulomatose de Wegener	64	21	85 %	66 %	92	57	16	73 %
Spécificité pour la VAA (témoins malades)	99	81	76 %	87 %	91	99	99	98 %

VPP de l'ELISA pour les ANCA : 83 % > VPP de l'IFI 45 %

Résultats positifs aux tests de l'IFI et de l'ELISA : VPP : 88 % et

VPN > 97 %

ÉTUDE DE CAS

Quelle est la probabilité pré-test que le sujet soit atteint de granulomatose de Wegener?

- Âge : 56 ans
- Fatigue
- Manifestations ORL (perforation de la cloison nasale, rhinite, sinusite)
- Ulcère de la langue
- Nodules pulmonaires
- Fonction rénale normale (sédiment urinaire normal, mais protéinurie légère)
- CRP : 180 mg/L

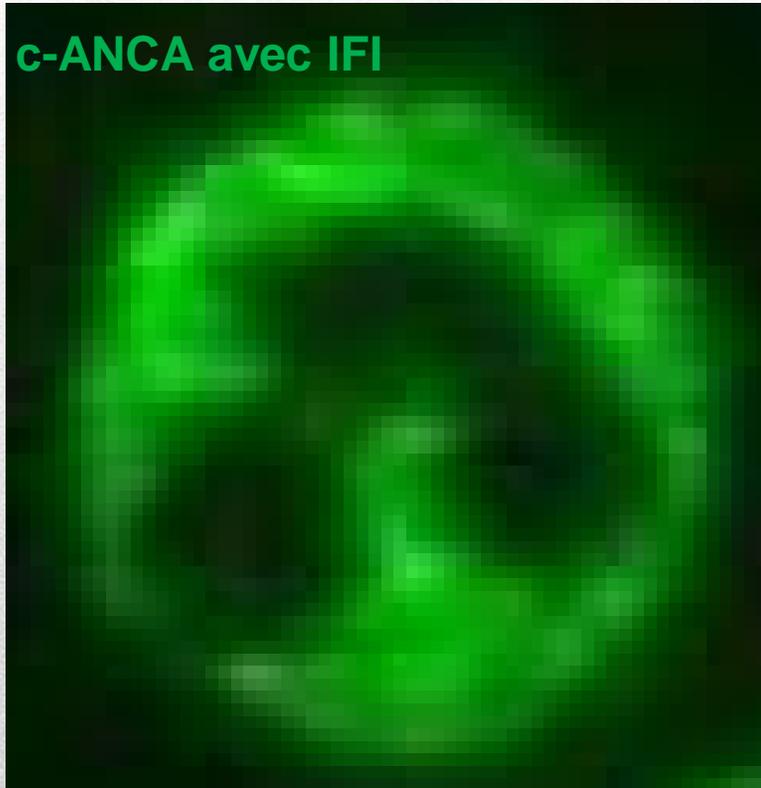
Le test ANCA peut-il remplacer l'examen histologique?

	Granulomatose de Wegener	Pas de granulomatose de Wegener	Total
ANCA +	56	1,5	57,5
ANCA -	14	28,5	42,5
	70	30	100

VPP : $56/57,5 = 97,3 \%$

ÉTUDE DE CAS

c-ANCA avec IFI



Test ANCA par :

IFI

+

ELISA

RÉSULTATS :

- Test c-ANCA positif par IFI
- Test anti-PR3 positif par ELISA
- = Diagnostic de granulomatose de Wegener

POINT D'INTERACTION

Qu'auriez-vous fait si la présence des ANCA avait été confirmée par les tests p-ANCA + anti-MPO plutôt qu'avec les tests c-ANCA + anti-PR3?

- Ou encore si le test était positif avec p-ANCA, mais avec une spécificité anti-PR3 ou anti-élastase obtenue par ELISA?
- Et si le résultat était atypique par IFI, et négatif par ELISA?

États pathologiques associés aux ANCA

IFI	ELISA	États pathologiques
c-ANCA	PR3	Granulomatose de Wegener, PAM (SCS) Endocardite, tuberculose, amibiase
	BPI (protéine bactéricide augmentant la perméabilité)	Fibrose kystique Infections
p-ANCA	MPO	PAM, GRP, SCS (granulomatose de Wegener) Syndrome de Felty (PR) Médicaments (propylthiouracile +)
p-ANCA ou ANCA atypiques	Cathepsine G	Colite ulcéreuse Angiocholite sclérosante primitive
	Lactoferrine	PR, colite ulcéreuse
	Élastase (ou PR3)	Vasculopathie provoquée par la cocaïne
	Autre ou indéterminé	Infections PR, LED Colite ulcéreuse Médicaments

ANCA, anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques; c-ANCA/p-ANCA, ANCA avec marquage fluorescent cytoplasmique/périnucléaire révélé par IFI; SCS, syndrome de Churg et Strauss; ELISA, épreuve immuno-enzymatique; GRP, glomérulonéphrite rapidement progressive; IFI, immunofluorescence indirecte; PAM; polyangéite microscopique; MPO, myéloperoxydase; PR3, protéinase-3; PR, polyarthrite rhumatoïde; LED, lupus érythémateux disséminé

POINT DE DÉCISION

Diagnostic de la granulomatose de Wegener

- Manifestations cliniques et radiologiques très évocatrices
 - c-ANCA + anti-PR3 positifs
 - Aucun signe d'infection (ce qui ne pourrait de toute façon pas expliquer toutes les manifestations cliniques)
- La biopsie n'est pas obligatoire chez ce patient (il n'en a jamais subi)
- Cependant, on pourrait envisager :
- une biopsie de l'ulcère de la langue (pour exclure un cancer)
 - une bronchoscopie avec lavage (pour exclure une infection),
possiblement par biopsie transbronchique

POINT D'INTERACTION

Comment déterminer la gravité de la maladie?

Faut-il ajuster le traitement de la granulomatose de Wegener selon :

- La gravité de la maladie?
- L'atteinte d'autres organes?
- L'activité/étendue de la maladie?

Formes et gravité de la granulomatose de Wegener

Définitions des stades de la maladie utilisées pour la classification des patients atteints de la granulomatose de Wegener dans les essais cliniques¹

Groupe d'étude	Sous-groupe clinique	Vascularite systémique à l'extérieur du tractus ORL et des poumons	A menacé la fonction des organes vitaux	Autres définitions	Créatinine sérique (µmol/L)	Références
EUVAS	Localisée	Non	Non	Absence de symptôme constitutionnel et généralement ANCA-négatif	< 120	
	Initiale et systémique	Oui	Non	Présence de symptômes constitutionnels, ANCA-positif ou négatif	< 120	
	Généralisée	Oui	Oui	ANCA-positif	< 500	Jayne <i>et al.</i> ²
	Grave	Oui	Insuffisance organique	ANCA-positif	> 500	Jayne ³
	Réfractaire	Oui	Oui	Réfractaire au traitement de référence	Toutes	Jayne ³
WGET Research Group/VCRC	Limitée	Permise, mais pas obligatoire	Non	Non grave	≤ 124, en présence d'hématurie, mais absence de cylindres hématiques	WGET Research Group ⁴
	Grave	Oui	Oui	Maladie qui menace la fonction de certains organes ou le pronostic vital Nécessite un traitement d'induction d'une rémission par le CYC	Toutes	WGET Research Group ⁴

D'après Hellmich *et al.*¹

ANCA, anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques; CYC, cyclophosphamide; ORL, otorhinolaryngologie; EULAR, *European League Against Rheumatism*; EUVAS, *European Vasculitis Study Group*; VCRC, *Vasculitis Clinical Research Consortium*; WGET, *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial*

1. Hellmich *et al.* Ann Rheum Dis 2007;66:605-17; 2. Jayne *et al.* N Engl J Med 2003;349:36-44; 3. Jayne. Curr Opin Rheumatol 2001;13:48-55; 4. WGET Research Group. N Engl J Med 2005;352:351-61.

Mesures de l'activité de la granulomatose de Wegener : BVAS

VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003		
<input type="checkbox"/> Tick box only if abnormality represents active disease (use the Vasculitis Damage Index, VDI to score items of damage). If there are no abnormalities in a system, please tick the "None" box		<input type="checkbox"/> If all the abnormalities recorded represent smouldering/low grade/grumbling disease, and there are no new/worse features, please remember to tick the box at the bottom right corner
	None	Active disease
1. General	<input checked="" type="checkbox"/>	
Myalgia		<input type="checkbox"/>
Arthralgia or arthritis		<input type="checkbox"/>
Fever ≥ 38.0 °C		<input type="checkbox"/>
Weight loss ≥ 2 kg		<input type="checkbox"/>
2. Cutaneous	<input checked="" type="checkbox"/>	
Infarct		<input type="checkbox"/>
Purpura		<input type="checkbox"/>
Ulcer		<input type="checkbox"/>
Gangrene		<input type="checkbox"/>
Other skin vasculitis		<input type="checkbox"/>
3. Mucous membranes/eyes	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mouth ulcers/granulomata		<input type="checkbox"/>
Genital ulcers		<input type="checkbox"/>
Adnexal inflammation		<input type="checkbox"/>
Significant proptosis		<input type="checkbox"/>
Red eye (Epi)scleritis		<input type="checkbox"/>
Red eye conjunctivitis/blepharitis/keratitis		<input type="checkbox"/>
Blurred vision		<input type="checkbox"/>
Sudden visual loss		<input type="checkbox"/>
Uveitis		<input type="checkbox"/>
Retinal vasculitis/retinal vessel thrombosis/retinal exudates/retinal haemorrhages		<input type="checkbox"/>
4. ENT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bloody nasal discharge/nasal crusts/ulcers and/or granulomata		<input checked="" type="checkbox"/>
Paranasal sinus involvement		<input type="checkbox"/>
Subglottic stenosis		<input type="checkbox"/>
Conductive hearing loss		<input type="checkbox"/>
Sensorineural hearing loss		<input type="checkbox"/>
5. Chest	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wheeze		<input type="checkbox"/>
Nodules or cavities		<input type="checkbox"/>
Pleural effusion/pleurisy		<input type="checkbox"/>
Infiltrate		<input type="checkbox"/>
Endobronchial involvement		<input type="checkbox"/>
Massive haemoptysis/alveolar haemorrhage		<input type="checkbox"/>
Respiratory failure		<input type="checkbox"/>
6. Cardiovascular	<input checked="" type="checkbox"/>	
Loss of pulses		<input type="checkbox"/>
Valvular heart disease		<input type="checkbox"/>
Pericarditis		<input type="checkbox"/>
Ischaemic cardiac pain		<input type="checkbox"/>
Cardiomyopathy		<input type="checkbox"/>
Congestive cardiac failure		<input type="checkbox"/>
7. Abdominal	<input checked="" type="checkbox"/>	
Peritonitis		<input type="checkbox"/>
Bloody diarrhoea		<input type="checkbox"/>
Ischaemic abdominal pain		<input type="checkbox"/>
8. Renal	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hypertension		<input type="checkbox"/>
Proteinuria $> 1+$		<input type="checkbox"/>
Haematuria ≥ 10 rbc/hpf		<input type="checkbox"/>
Creatinine 125-249 $\mu\text{mol/l}$		<input type="checkbox"/>
Creatinine 250-499 $\mu\text{mol/l}$		<input type="checkbox"/>
Creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$		<input type="checkbox"/>
Rise in creatinine $> 30\%$ or creatinine clearance fall $> 25\%$		<input type="checkbox"/>
9. Nervous system	<input checked="" type="checkbox"/>	
Headache		<input type="checkbox"/>
Meningitis		<input type="checkbox"/>
Organic confusion		<input type="checkbox"/>
Seizures (not hypertensive)		<input type="checkbox"/>
Stroke		<input type="checkbox"/>
Cord lesion		<input type="checkbox"/>
Cranial nerve palsy		<input type="checkbox"/>
Sensory peripheral neuropathy		<input type="checkbox"/>
Motor mononeuritis multiplex		<input type="checkbox"/>
10. Other	<input checked="" type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
Persistent disease only:		<input type="checkbox"/>
Tick here if all the above abnormalities are due to low grade grumbling disease and not due to new/worse disease		

D'après Mukhtyar *et al.*¹

BVAS, score d'activité de la vascularite de Birmingham; (*Birmingham Vasculitis Activity Score*)

1. Mukhtyar *et al.* Ann Rheum Dis 2009;68(12):1827-32.

POINT DE DÉCISION

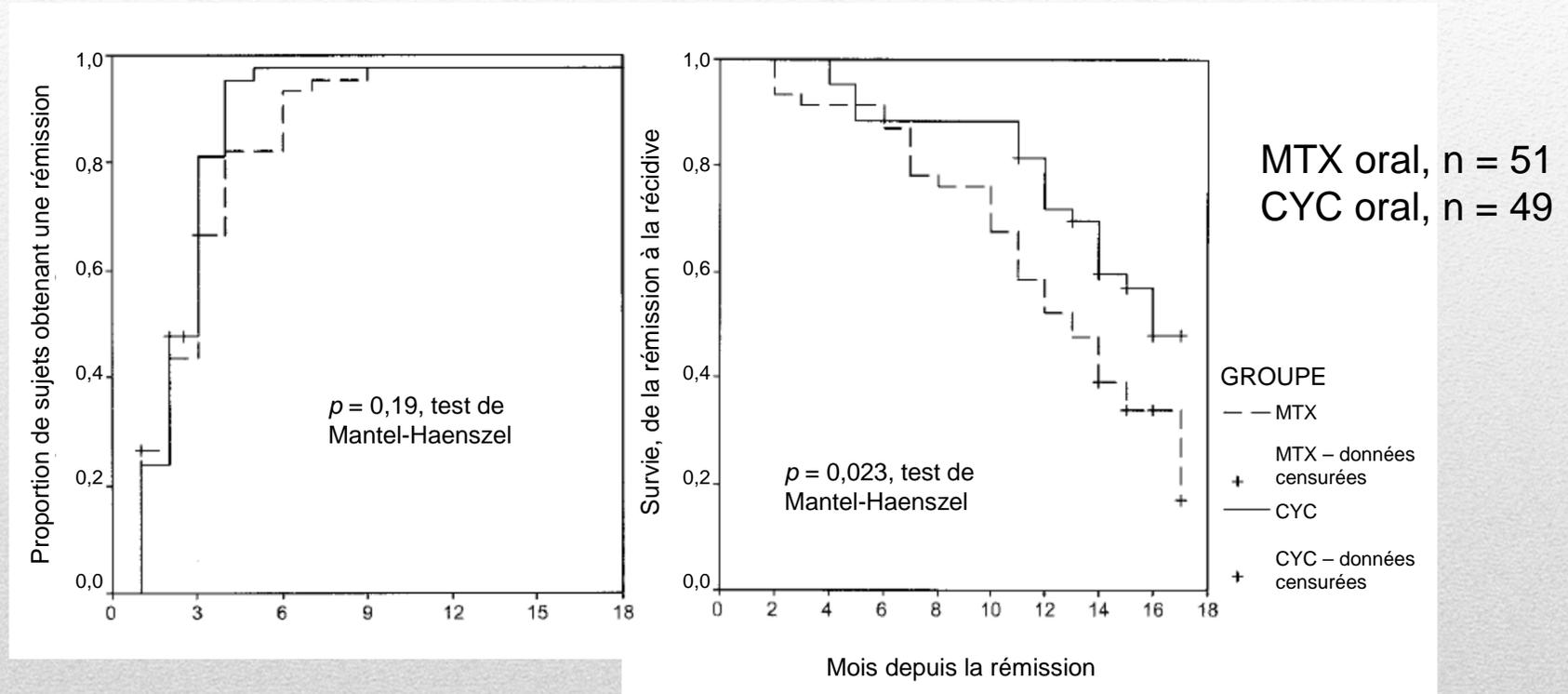
Granulomatose de Wegener initiale systémique, associée aux c-ANCA et aux anti-PR3

- Âge : 56 ans
- Manifestations ORL (perforation de la cloison nasale, rhinite, sinusite)
- Ulcère de la langue
- Nodules pulmonaires (antécédents possibles d'hémorragie alvéolaire? faible taux d'Hb)
- Fonction rénale normale (sédiment urinaire normal; créatinine : 102 $\mu\text{mol/L}$)
- CRP : 180 mg/L
- BVAS = 11, BVAS/WG = 4

Comment traiteriez-vous ce patient?

Traitement de la granulomatose de Wegener initiale systémique (créatinine < 150 $\mu\text{mol/L}$)

NORAM



Le taux de rémission lié au MTX (89,8 %) n'est pas inférieur à celui du CYC (93,5 %) ($p = 0,04$).

Retardé avec le MTX en cas d'atteinte pulmonaire ou de maladie plus disséminée

Taux de récurrence à 18 mois, MTX : 69,5 % vs CYC 46,5 % ($p = 0,02$)

POINT DE DÉCISION

TRAITEMENT

- Corticostéroïdes (prednisone) = pierre angulaire du traitement +++



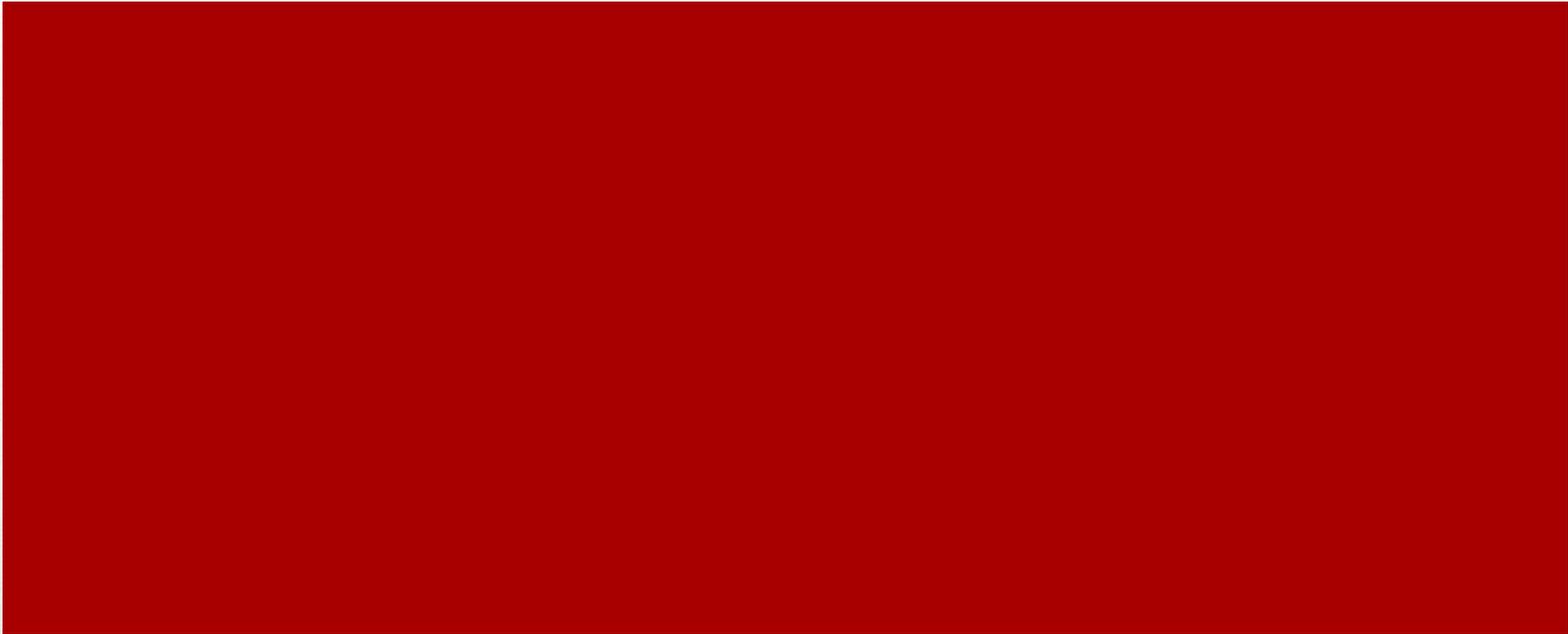
1. Pour la granulomatose de Wegener limitée/localisée/initiale systémique = envisagez le MTX plutôt que le CYC
2. Pour la granulomatose de Wegener grave/systémique/généralisée = CYC (ou rituximab) ± adjuvant (plasmaphérèse...)

Toujours envisager le sulfaméthoxazole-triméthoprime (prophylaxie contre la pneumocystose et/ou prévention d'une récurrence), mais la prudence est de mise lorsque ce traitement est administré en association avec le MTX



CONCLUSIONS

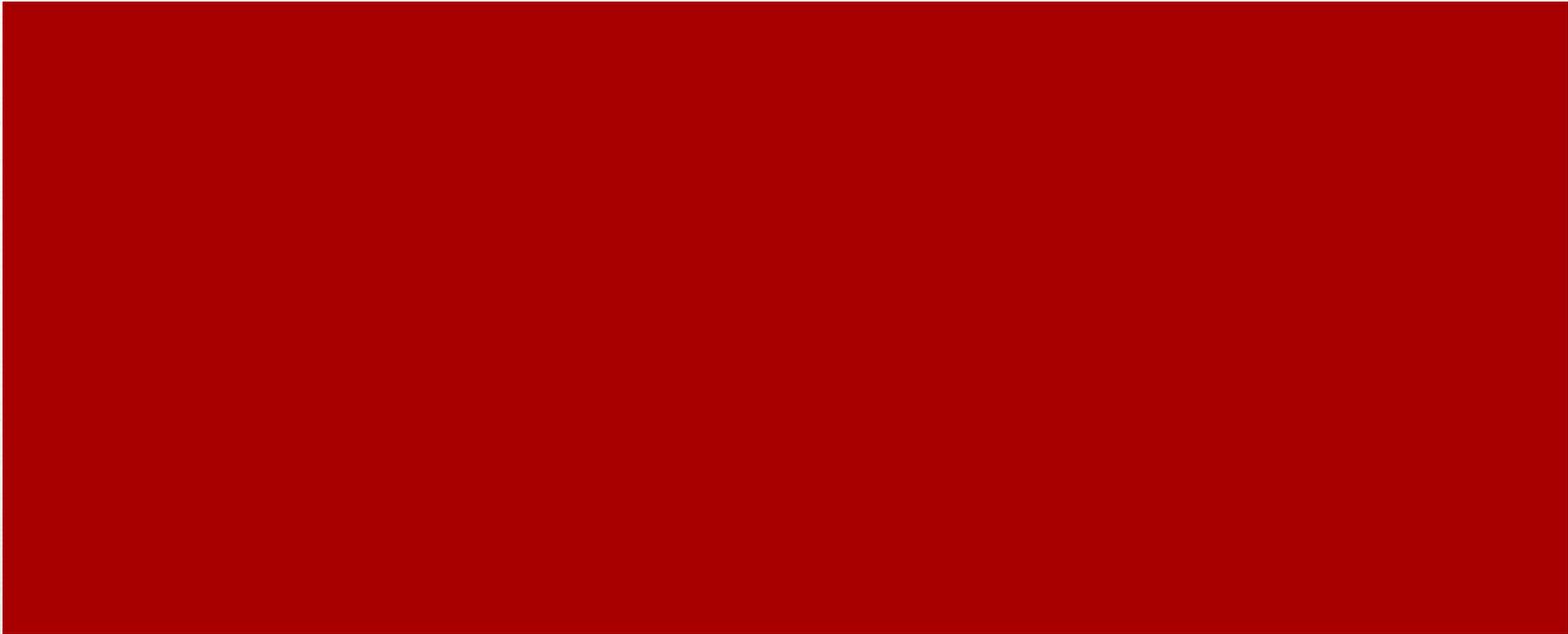
Le traitement de la granulomatose de Wegener peut être ajusté selon la gravité de la maladie



CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- La définition de la VAA est de nature histologique, mais chez une proportion importante de patients, l'association des tests ANCA et des résultats cliniques peut suffire à appuyer le diagnostic une fois les maladies ressemblant à la vascularite exclues
- L'intensité du traitement d'induction dépend de la gravité de la maladie (localisée, initiale systémique par opposition à généralisée, grave ou réfractaire)
- Lorsque l'induction de la rémission est atteinte, l'objectif est de maintenir la rémission
- L'arrêt précoce du traitement est associé à un risque accru de récurrence
- Le traitement d'entretien de la rémission doit se poursuivre pendant au moins 18 mois



PRISE EN CHARGE DE LA VASCULARITE AVÉRÉE DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

Rémission et entretien

Principaux auteurs : D^r Nader Khalidi, D^r Gerard Cox

ÉTUDE DE CAS

CONTEXTE

- M^{me} SS, 57 ans
- Présente une sinusite, une hémoptysie, de la fatigue, et des fièvres
- Son état s'est détérioré au cours des 2 dernières semaines
- Nodules pulmonaires



ÉTUDE DE CAS

ANALYSES DE LABORATOIRE

- ANCA-positif
- Analyses d'urine : protéinurie, hématurie
- Créatinine sérique : 115 (Cr initiale : 62)
- Hb : 102 (Hb initiale : 140)
- VS : 100
- Radiographie pulmonaire : Infiltrats bilatéraux

DIAGNOSTIC

- VAA : granulomatose de Wegener ou PAM
- Exclure rapidement les autres causes possibles
- Options : cultures, bronchoscopie, TDM des sinus, biopsie rénale et/ou pulmonaire chirurgicale (voir 1^{er} cas)

POINT D'INTERACTION

Lequel des agents suivants envisageriez-vous dans la phase aiguë pour induire une rémission? Pourquoi?

Quel est l'objectif du traitement d'induction?

1. Corticostéroïdes
2. Immunomodulateurs (CYC vs RTX vs MTX)
3. Plasmaphérèse
4. IgIV

POINT DE DÉCISION

L'objectif du traitement d'induction est de maîtriser tous les aspects de la maladie

La granulomatose de Wegener a été la maladie la plus étudiée

Les défis incluent :

- La toxicité du traitement d'induction (c'est-à-dire, le CYC)
- La longue durée de traitement requise
- La fréquence des récives

Formes et gravité de la granulomatose de Wegener

Définitions des stades de la maladie utilisées pour la classification des patients atteints de la granulomatose de Wegener dans les essais cliniques¹

Groupe d'étude	Sous-groupe clinique	Vascularite systémique À l'extérieur du tractus ORL et des poumons	A menacé la fonction des organes vitaux	Autres définitions	Créatinine sérique (µmol/L)	Références
EUVAS	Localisée	Non	Non	Absence de symptôme constitutionnel et généralement ANCA-négatif	< 120	
	Initiale et systémique	Oui	Non	Présence de symptômes généraux, ANCA-positif ou négatif	< 120	
	Généralisée	Oui	Oui	Statut ANCA-positif	< 500	Jayne <i>et al.</i> ²
	Grave	Oui	Insuffisance organique	Statut ANCA-positif	> 500	Jayne ³
	Réfractaire	Oui	Oui	Réfractaire au traitement de référence	Toutes	Jayne ³
WGET Research Group/VCRC	Limitée	Permise, mais pas obligatoire	Non	Non grave	≤ 124, en présence d'hématurie, mais absence de cylindres hématiques	WGET Research Group ⁴
	Grave	Oui	Oui	Maladie qui menace la fonction de certains organes ou le pronostic vital Nécessite un traitement d'induction d'une rémission par le CYC	Toutes	WGET Research Group ⁴

D'après Hellmich *et al.*¹

ANCA, anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques; CYC, cyclophosphamide; ORL, otorhinolaryngologie; EULAR, *European League Against Rheumatism*; EUVAS, *European Vasculitis Study Group*; VCRC, *Vasculitis Clinical Research Consortium*; WGET, *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial*

1. Hellmich *et al.* Ann Rheum Dis 2007;66:605-17; 2. Jayne *et al.* N Engl J Med 2003;349:36-44; 3. Jayne. Curr Opin Rheumatol 2001;13:48-55; 4. WGET Research Group. N Engl J Med 2005;352:351-61.

Traitement d'induction et gravité de la maladie

L'intensité du traitement d'induction doit dépendre de la gravité de la maladie

- L'état des patients peut se détériorer et modifier la gravité de leur maladie; l'intensité du traitement devra alors augmenter
- La VAA moins grave peut être traitée par le MTX à 20-25 mg/semaine (par voie orale ou parentérale)
- On administre le CYC en cas de dysfonction organique importante ou de manifestations de la maladie qui menacent le pronostic vital

Traitement d'induction

L'étendue et la gravité de la granulomatose de Wegener permettent d'orienter le traitement d'induction

- Lors de l'essai WGET, les sujets atteints d'une maladie grave ont reçu des glucocorticoïdes et du CYC, alors que ceux dont la maladie était limitée ont reçu des glucocorticoïdes et du MTX¹
- Lors de l'essai NORAM, le MTX (20-25 mg/semaine, voie orale ou parentérale) a été comparé au CYC chez les sujets présentant une atteinte rénale légère seulement et un taux de créatinine < 150 µmol/L, en l'absence de manifestations pathologiques menaçant le pronostic vital²

Traitement d'induction : Corticostéroïdes

Si elle n'est pas traitée, la granulomatose de Wegener est mortelle

- Le cours naturel de la maladie grave est associé à une survie moyenne de 5 mois
- On a également démontré que les corticostéroïdes en monothérapie prolongeaient la survie médiane de 7,5 mois seulement
- Le traitement par d'autres immunomodulateurs est obligatoire

Traitement d'induction : Corticostéroïdes en association

Les corticostéroïdes en association avec d'autres médicaments restent essentiels pour le traitement d'induction

- Dans les cas graves, envisager la méthylprednisolone i.v. à raison de 500 à 1 000 mg/jour pendant 3 jours
- Administrer ensuite de la prednisone à 1 mg/kg/jour (max. de 80 mg/jour)

Traitement d'induction : Immunomodulation

Les patients atteints d'une maladie grave disposent à présent de plusieurs options de traitement d'induction, incluant :

1. CYC oral ou i.v.
2. RTX

Traitement d'induction : Cyclophosphamide oral

L'une des plus vastes études prospectives initiales sur les caractéristiques cliniques, la physiopathologie, le traitement et le pronostic a été effectuée aux *National Institutes of Health*¹

- Cette étude, portant sur 158 patients, a montré que la granulomatose de Wegener était une maladie traitable¹
- Traitement d'induction réussi avec le CYC oral (2 mg/kg/jour) et la prednisone¹
- Dans les cas de maladie fulminante, les patients ont reçu du CYC oral à raison de 3-5 mg/kg/jour pendant plusieurs jours¹

Le schéma d'induction actuel comprend du CYC oral (2 mg/kg/jour) pendant 3-6 mois²

- Cependant, un petit nombre de cas restent réfractaires à ce schéma ou présentent des effets secondaires graves liés au CYC oral²

Traitement d'induction : Cyclophosphamide i.v.

L'essai CYCLOPS a montré que le CYC i.v. était efficace comme traitement d'induction

- Cet essai a comparé l'administration pulsée de CYC avec la prise quotidienne de CYC oral pour l'induction d'une rémission
- L'étude de 18 mois, menée dans 42 centres de 12 pays européens, a admis 149 patients qui venaient de recevoir un diagnostic de VAA généralisée avec lésions rénales, mais pas de maladie menaçant immédiatement le pronostic vital
- 76 patients ont reçu une administration pulsée de CYC (15 mg/kg toutes les 2 semaines à raison de 3 doses, et toutes les 3 semaines par la suite), et 73 patients ont reçu du CYC oral quotidiennement (2 mg/kg/jour), en plus de la prednisolone

Traitement d'induction : Cyclophosphamide i.v.

Réductions de la dose de l'administration pulsée de CYC à cause de la fonction rénale et de l'âge		
	Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	
Âge (ans)	< 300	300-500
< 60	15 mg/kg/adm. pulsée	12,5 mg/kg/adm. pulsée
60-70	12,5 mg/kg/adm. pulsée	10 mg/kg/adm. pulsée
> 70	10 mg/kg/adm. pulsée	7,5 mg/kg/adm. pulsée

- Les deux groupes ont continué leur schéma thérapeutique jusqu'à 3 mois après la rémission (par la suite, tous les patients ont reçu 2 mg/kg/jour d'azathioprine par voie orale jusqu'au mois 18 pour le maintien de la rémission)
- Le schéma pulsé de CYC a induit une rémission de la VAA, de même que le schéma quotidien oral comprenant une dose cumulative réduite de CYC, lequel a causé moins de cas de leucopénie

Toxicité pour la vessie : Recommandations basées sur l'examen des publications mené par Monach *et al.* en 2010

1. La prise quotidienne de CYC oral est associée à un risque accru de cystite hémorragique et de cancer de la vessie, de manière dose-dépendante et/ou durée-dépendante
2. La cystite hémorragique survenant pendant le traitement par le CYC est associée à un risque accru de cancer de la vessie des années plus tard
3. Traitement par le CYC i.v. (de la manière prescrite pour les maladies rhumatismales) – faible risque de cystite et probablement aussi de cancer de la vessie
4. L'efficacité du mesna dans la prévention de la cystite concerne son utilisation avec l'ifosfamide en cas de cancer, ainsi que des données obtenues chez des modèles animaux – la signification de ces deux contextes pour l'utilisation du CYC chez les patients atteints de maladies rhumatismales est inconnue
5. Aucune preuve directe de l'efficacité du mesna dans la prévention du cancer de la vessie chez l'humain

Recommandations proposées sur l'administration du mesna avec le CYC pour prévenir la toxicité pour la vessie

1. Expliquez aux patients que les données prouvant le bienfait du mesna pour les maladies rhumatologiques ne sont pas solides
2. Au début du premier cycle de CYC oral ou i.v., discutez des problèmes avec le patient; si le patient n'exprime pas de préférence marquée, ne prescrivez pas le mesna
3. D'autres facteurs sont à envisager lorsqu'on décide d'utiliser le mesna :
 - a. Son coût, notamment sous forme de comprimés
 - b. Son schéma posologique relativement complexe, en particulier la posologie quotidienne
 - c. La capacité à tolérer une hydratation pendant le traitement quotidien oral ou l'administration pulsée par voie i.v. du CYC
 - d. La dose cumulative totale de CYC chez les patients qui ont besoin d'un autre cycle
4. Au début du 2^e cycle de CYC (c.-à-d. > 4-6 mois de traitement total), en particulier avec une prise orale, envisagez de recommander le mesna

Conclusions sur l'administration du mesna avec le CYC pour prévenir la toxicité pour la vessie

Le CYC reste un traitement important pour les patients présentant diverses maladies rhumatismales

- D'autres études sur l'utilité du mesna chez les patients atteints de maladies rhumatismales seraient utiles mais improbables compte tenu de la tendance en faveur de traitements sans CYC
- Les décisions concernant l'emploi du mesna devront être prises sur une base individuelle, en tenant compte de l'avis des médecins et des patients concernant la réduction des risques

TMP-SMX

Le TMP-SMX comme prophylaxie contre *Pneumocystis jiroveci* (autrefois appelé *Pneumocystis carinii*) chez tous les patients traités par le CYC :

- On peut utiliser 800/160 mg un jour sur deux ou 400/80 mg par jour
- En cas de contre-indications, envisagez la dapsons à 50-100 mg/jour ou la pentamidine à 300 mg en aérosol chaque mois

Traitement d'induction : Justification du traitement par RTX

Le traitement de la VAA par RTX repose sur plusieurs facteurs :

- Le pourcentage de lymphocytes B périphériques activés est corrélé avec l'activité de la maladie¹
- Les effets du CYC sur les lymphocytes B sont associés à l'efficacité du traitement²
- Les lymphocytes B pourraient avoir des effets pathogènes, notamment la synthèse d'auto-anticorps, la présentation des antigènes et la costimulation³
- De petites études non contrôlées ont fait état de résultats prometteurs⁴

VAA, vascularite associée aux ANCA; ANCA, anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques; CYC, cyclophosphamide; RTX, rituximab

1. Martin, Chan, *Immunity* 2004;20:517-27; 2. Popa *et al.* *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:885-94; 3. Keogh *et al.* *Arthritis Rheum* 2005;52(1):262-8;

4. Keogh *et al.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(2):180-7.

Traitement d'induction : Rituximab

Des essais récents ont montré que le RTX était efficace dans le traitement d'induction

- RAVE a comparé le RTX avec le CYC oral quotidien pour l'induction de la rémission
- L'essai RITUXVAS a comparé le RTX + 2-3 CYC i.v. au CYC i.v.

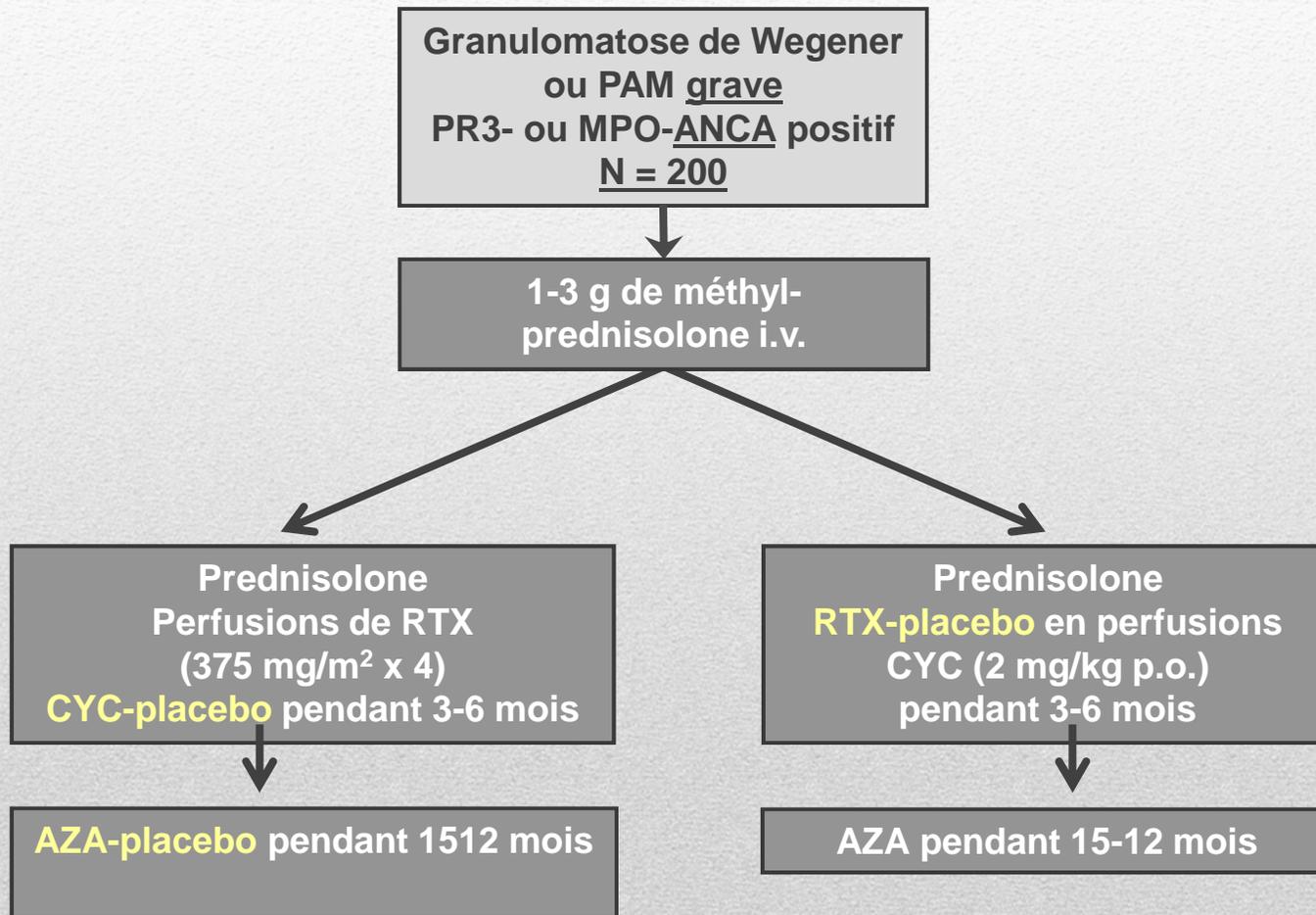
Traitement d'induction : Rituximab

L'essai RAVE portait sur 9 centres et 197 patients qui venaient de recevoir un diagnostic de granulomatose de Wegener ou de PAM ou d'une exacerbation de la maladie caractérisée par :

- a. Maladie évolutive avec un score BVAS/WG de 3 ou plus pour la granulomatose de Wegener, qui nécessiterait normalement un traitement par le CYC
- b. La PAM était suffisamment grave pour nécessiter un traitement par le CYC
- c. Les tests PR3-ANCA ou MPO-ANCA devaient être positifs durant la période de sélection

Traitement d'induction : Rituximab

Essai RAVE – Plan de l'étude



Traitement d'induction : Rituximab

Essai RAVE – Résultats

L'étude RAVE a montré que :

- Le RTX n'était pas inférieur au CYC pour l'induction d'une rémission dans les cas de VAA grave
- Le schéma à base de RTX était plus efficace que le schéma à base de CYC dans les cas de maladie récidivante : 67 % avec RTX comparé à 42 % avec CYC ($p = 0,01$)



POINT D'INTERACTION

Quel est le rôle de la plasmaphérèse dans le traitement d'induction?

Traitement d'induction : Plasmaphérèse

Les études réalisées initialement sur la plasmaphérèse dans la glomérulonéphrite rapidement progressive idiopathique ont fait état de résultats ambivalents¹

La plasmaphérèse est également très utilisée chez les patients présentant une hémorragie pulmonaire causée par la VAA²

- Cette pratique repose sur les données d'une cohorte de sujets atteints de VAA ainsi que sur l'expérience relative à la maladie due à des anticorps anti-membrane basale (glomérulaire), mais elle n'a jamais fait l'objet d'études rigoureuses²
- D'après les données de cohortes contemporaines, la plasmaphérèse ne semble efficace que chez certains sous-groupes de patients atteints d'hémorragie pulmonaire²
- La plasmaphérèse risque d'exacerber l'hémorragie par l'élimination des facteurs de coagulation; son utilisation pour cette indication doit donc faire l'objet d'autres études²

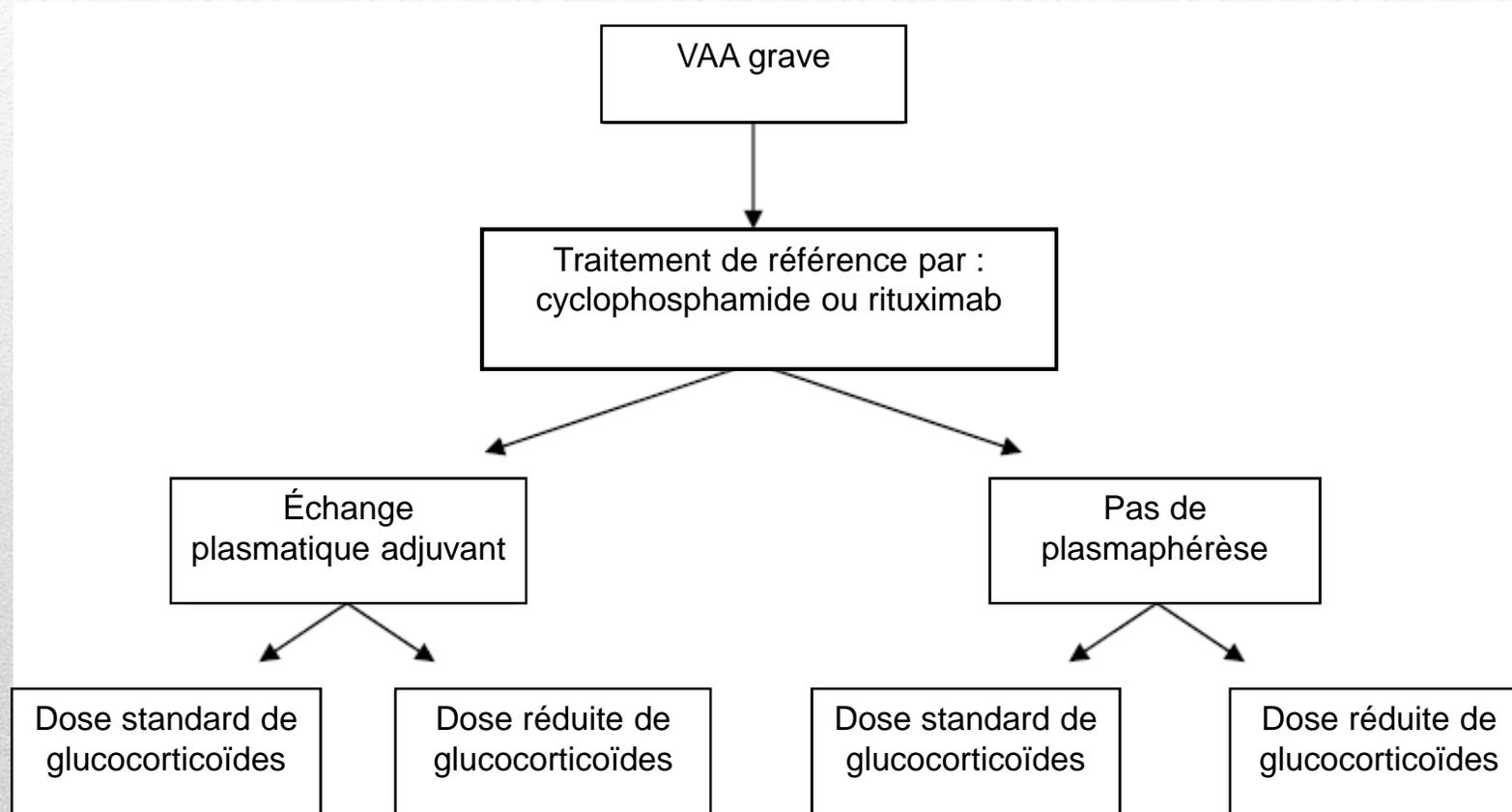
Traitement d'induction : Plasmaphérèse

L'essai PEXIVAS a été entrepris et le recrutement a débuté (500 patients dans 100 centres)³

Les deux objectifs de l'essai PEXIVAS sont :

1. d'évaluer le rôle de la plasmaphérèse
2. de comparer la dose standard de stéroïdes avec une dose réduite de stéroïdes

Traitement d'induction : Plan de l'étude PEXIVAS



Prévention de l'ostéoporose

Suivre les lignes directrices thérapeutiques pour la prévention de l'ostéoporose causée par les CS

- La VAA est traitée par des CS en association avec le CYC
- L'un des principaux effets secondaires de ce traitement est l'ostéoporose, qui peut augmenter la fréquence des fractures
- L'ostéopénie et l'ostéoporose sont donc souvent observées chez les patients atteints de VAA
- La dose cumulative du traitement par CS est significativement associée à la perte osseuse de la colonne et du fémur



POINT D'INTERACTION

Quel est le rôle des IgIV dans le traitement d'induction?

Traitement d'induction : IgIV

Le rôle des IgIV dans le traitement d'induction :

- Chez les patients qui n'obtiennent pas de rémission et qui présentent une faible activité persistante de la maladie, les immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées pour obtenir une rémission

POINT D'INTERACTION

Si la patiente était une femme âgée de 24 ans au lieu de 57 ans, l'approche thérapeutique serait-elle différente? Pourquoi?



PRÉOCCUPATIONS LIÉES À LA FERTILITÉ

Effet de la pharmacothérapie sur la fertilité		
Médicament	Effet	
	Femmes	Hommes
AINS	Peut inhiber l'ovulation	Aucune influence sur la spermatogenèse
Chloroquine, hydroxychloroquine	Aucun effet néfaste sur la fertilité	Aucun effet néfaste sur la fertilité
Sulfasalazine	Aucun effet sur la fertilité	Affections réversibles : oligospermie, asthénozoospermie et tératozoospermie
Cyclophosphamide	Risque d'infertilité lié à la dose cumulative et à l'âge Envisagez de protéger la fonction ovarienne avec un analogue de la GnRH	Risque d'infertilité lié à la dose cumulative Envisagez une cryoconservation des spermatozoïdes avant le traitement

D'après Silva *et al.*

PRÉOCCUPATIONS LIÉES À LA FERTILITÉ

Effet de la pharmacothérapie sur la fertilité		
Médicament	Effet	
	Femmes	Hommes
Méthotrexate	Aucun effet sur la fertilité	Atteinte réversible de la spermatogenèse possible
Léflunomide	Aucun effet sur la fertilité	Données limitées; aucun effet sur la fertilité chez l'homme
Mofétilmycophénolate	Aucun effet néfaste sur la fertilité	Aucun effet néfaste sur la fertilité
Azathioprine	Aucun effet néfaste sur la fertilité	Aucun effet néfaste sur la fertilité
Cyclosporine	Aucun effet néfaste sur la fertilité	Aucun effet néfaste sur la fertilité
Anti-TNF- α	Aucun effet sur la fertilité	Aucun effet sur la spermatogenèse ou la fertilité

D'après Silva *et al.*

POINT DE DÉCISION

Les options suivantes font partie des choix de traitement convenant à une femme de 24 ans

- a. CYC i.v. avec contraceptif
- b. MTX avec contraceptif
- c. RTX avec contraceptif
- d. Cryopréservation des ovocytes

POINT D'INTERACTION

Quelle est la durée du traitement d'induction?

- Quand passeriez-vous au traitement d'entretien de la rémission?
- Attendez-vous la disparition de tous les nodules avant de changer de traitement?
- Comment et quand instaureriez-vous la diminution progressive de la dose de prednisone?
- Que faites-vous avec le CYC ou le RTX?

Traitement d'entretien

Après l'induction d'une rémission, envisager un traitement pour maintenir la rémission

- La liste de ces agents comprend :
 - MTX
 - Azathioprine
 - Léflunomide
 - Mofétilmycophénolate
 - RTX
- Poursuivre le traitement d'entretien de la rémission pendant au moins 18 mois (surtout avec la granulomatose de Wegener)
- Des lignes directrices récemment publiées par la *British Society for Rheumatology* recommandent un traitement pendant au moins 24 mois

Traitement d'entretien : Azathioprine

Pendant l'un des plus grands essais prospectifs sur la VAA, le groupe EUVAS a traité 155 patients par AZA (2 mg/kg) ou CYC oral quotidiennement

- Une fois la rémission obtenue, les patients ont été randomisés pour continuer la prise quotidienne de CYC oral à raison d'une dose inférieure (1,5 mg/kg) ou d'AZA (2 mg/kg) avec de la prednisolone à 10 mg par jour
- À 12 mois, tous les patients recevaient ensuite un traitement quotidien par AZA à une dose inférieure (1,5 mg/kg) et prednisolone à 7,5 mg par jour
- Les manifestations indésirables étaient comparables; les taux de récurrence sont restés faibles (AZA, 15,5 %; CYC, 13,7 %)

Traitement d'entretien : Méthotrexate

Le MTX peut servir au maintien de la rémission à raison de 20-25 mg/semaine, par voie orale ou parentérale¹⁻⁴

- Taux de récidence :
 - À 18 mois : AZA 17,8 % vs MTX 13,7 %¹
 - À 16 mois : 16 %; à 32 mois : 52 %²
- Toxicité :
 - Grade 3/4 : AZA 7,9 % vs MTX 17,4 %¹
 - Exigeant le retrait du traitement d'entretien : 5 %²
- D'après ces études, le MTX est une option aussi adéquate que l'AZA après l'induction d'une rémission avec le CYC et les GC

Traitement d'entretien : Léflunomide

Il se peut que le LEF (jusqu'à 30 mg/jour) soit plus efficace que le MTX (posologie initiale de 7,5 mg/semaine; peut atteindre 20 mg/semaine après 8 semaines) dans le maintien de la rémission, mais il est associé à plus d'effets indésirables

Traitement d'entretien : Mycophénolate

Le MMF (2000 mg/jour) a été utilisé pour maintenir la rémission

- L'étude la plus récente de grande envergure a toutefois comparé l'emploi de l'AZA avec le MMF et a révélé que le MMF était inférieur à l'AZA (étude IMPROVE)

Traitement d'entretien : Rituximab

Le potentiel du RTX fait l'objet d'études

- Le recours à des schémas d'entretien et/ou à des versions conformes à des protocoles ou non font actuellement l'objet d'études
- Différents schémas posologiques du RTX comme traitement d'entretien font l'objet d'études donnant lieu à des résultats prometteurs quant à l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité, mais les complications à long terme n'ont pas été bien définies
- Le schéma thérapeutique optimal reste à déterminer

RTX, rituximab

Roubaud-Baudron *et al.* Congrès scientifique annuel (ACR/ARHP), du 7 au 11 novembre 2010; Atlanta, GA : Résumé 2041 (affiche); Jones RB, *et al.* Congrès scientifique annuel (ACR/ARHP), du 7 au 11 novembre 2010; Atlanta, GA : Résumé 678 (présentation orale); Cartin-Ceba *et al.* Congrès scientifique annuel (ACR/ARHP), du 7 au 11 novembre 2010; Atlanta, GA : Résumé 680 (présentation orale)

Traitement d'entretien :

Corticostéroïdes

Après l'administration de la dose complète pendant 2-4 semaines, il faut progressivement diminuer la dose de CS et, en l'absence de récurrence, cesser l'administration de CS après 9-24 mois

- Les opinions sur la manière de diminuer progressivement la dose varient beaucoup
- On administre une faible dose de CS (prednisone à 10 mg/jour ou moins) pour maintenir la rémission
- La dose cible de 10 mg/jour ou moins doit être prescrite après l'induction réussie de la rémission (< 6 mois)

Le traitement de la maladie réfractaire

L'échec du traitement d'induction n'est pas une récurrence

- Environ 10 % des cas sont réfractaires
- Certains patients présentent des effets secondaires significatifs (cystite hémorragique ou cytopénies) liés au CYC

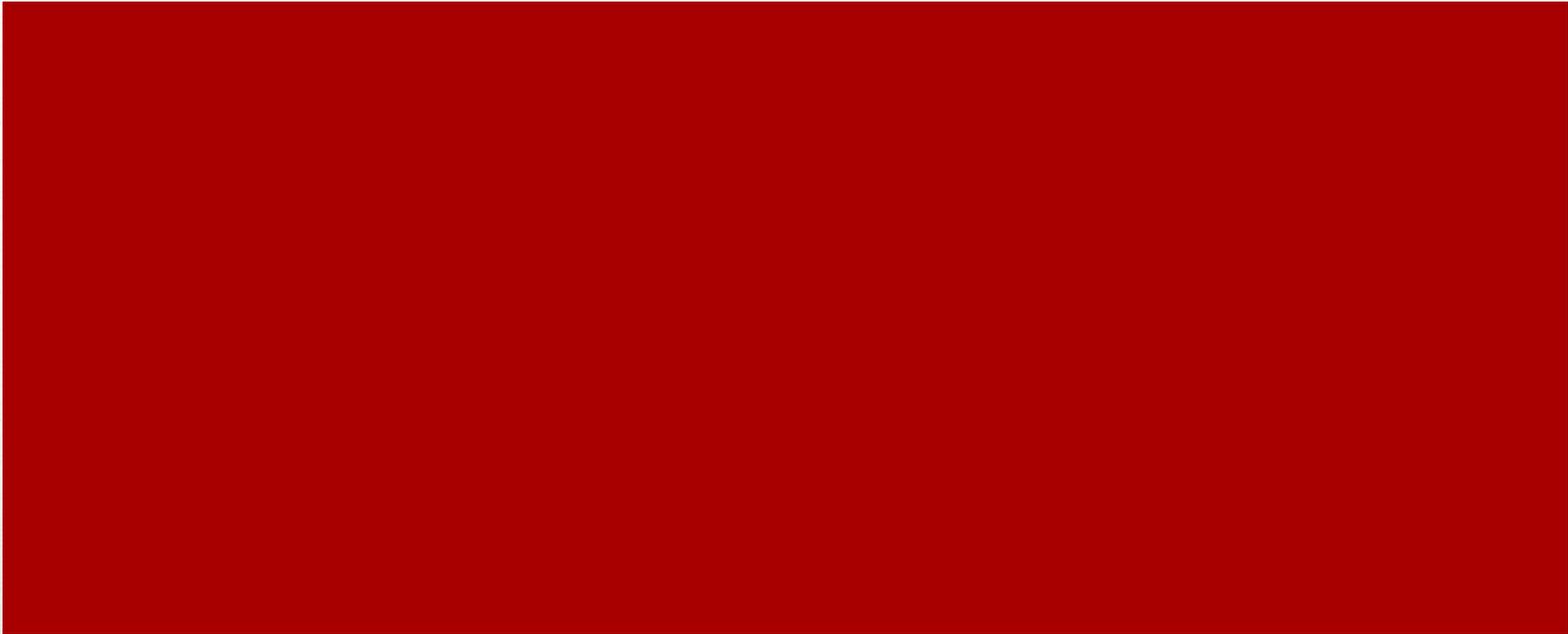
Traitement d'une récurrence

- Augmenter la dose de stéroïdes
- Prescrire du CYC, s'il n'a pas été déjà administré
 - Si le CYC i.v. a déjà été utilisé, passer au CYC oral
- RTX
- Amorcer la plasmaphérèse
- Ajouter des IgIV

CONCLUSIONS

L'intensité du traitement d'induction doit dépendre de la gravité de la maladie (localisée, initiale systémique, généralisée, grave ou réfractaire)

- Phase d'induction – CYC ou RTX (pour les cas graves), MTX (pour le stade initial systémique ou localisé)
- Lorsque l'induction de la rémission réussit, l'objectif est de maintenir la rémission – AZA ou MTX
- Traitement de sauvetage de la maladie réfractaire – RTX, CYC oral, IgIV
 - La plasmaphérèse fait actuellement l'objet d'études pour le traitement des cas graves
- L'arrêt précoce du traitement est associé à un risque accru de récurrence
- Le traitement d'entretien de la rémission doit se poursuivre pendant au moins 18 mois



QUAND LA « VASCULARITE » N'EST-ELLE PAS UNE VASCULARITE?

Diagnostic et traitement

Principaux auteurs : D^{re} Joanne Bargman, D^r Simon Carette

ÉTUDE DE CAS

CONTEXTE

- M. JN
- 74 ans; il a toujours fumé.
- Hypertension
- Coronaropathie
- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)
- Anévrisme de l'aorte abdominale (3 cm de diamètre, échographies annuelles)
- Il a présenté une fièvre, une toux productive d'expectorations jaunes striées de sang
- Le médecin de famille a prescrit des antibiotiques, mais l'état du patient a continué de se détériorer

ÉTUDE DE CAS

Le patient est arrivé aux urgences :

- Température : 37,8 ° C
- TA : 90/50 (prend des IECA)
- Hypoxique
- Tousse des expectorations sanguinolentes
- Créatinine sérique : 288 $\mu\text{mol/L}$ (habituellement : 120 $\mu\text{mol/L}$)
- Analyse d'urine (par sonde de Foley) : 4+ sang; 1,0 g/L protéines
- Microscopie : beaucoup de GR, parfois des cylindres granuleux fins

POINT D'INTERACTION

Selon vous, quelle est la cause la plus probable des symptômes pulmonaires de ce patient?

- a. Il présente un syndrome pulmonaire-rénal
- b. La présence de microhématurie évoque fortement une glomérulonéphrite
- c. La cause la plus probable de l'hémoptysie est une vascularite pulmonaire
- d. Il devrait subir une biopsie rénale dès que son état est stabilisé
- e. La t° subfébrile permet essentiellement d'exclure l'éventualité d'une vascularite

POINT D'INTERACTION

Quel est le diagnostic différentiel du « syndrome pulmonaire-rénal » de ce patient?

- a. Pneumonie bactérienne PLUS pré-insuffisance rénale
- b. Pneumonie bactérienne PLUS nécrose tubulaire aiguë
- c. Pneumonie bactérienne PLUS vascularite systémique
- d. Vascularite systémique affectant les poumons et les reins
- e. Maladie du légionnaire (maladie pulmonaire plus néphrite interstitielle aiguë)

POINT D'INTERACTION

Le patient a été hospitalisé aux soins intensifs.

Parmi les traitements suivants, lequel est le **MOINS** indiqué?

- a. Commander immédiatement les titres d'ANCA
- b. L'essai d'une dose d'attaque de solution salée physiologique
- c. Antibiotiques à large spectre
- d. Les titres des bactéries *Legionella*
- e. Administration empirique pulsée de méthylprednisolone i.v.

POINT DE DISCUSSION

Vérifier si le patient est atteint de vascularite

- Dans les cas de vascularite « avérée », il est important d'instaurer le traitement rapidement
- En présence d'une probabilité pré-test élevée, beaucoup de cliniciens instaurent le traitement de manière empirique par au moins une dose élevée de corticostéroïdes
- Évaluer le risque lié aux corticostéroïdes par rapport au bienfait d'un traitement précoce

POINT DE DISCUSSION

Les maladies ressemblant à la vascularite :

Une longue liste

- Pneumonie + nécrose tubulaire aiguë
- Lupus érythémateux disséminé
- Maladie due à des anticorps anti-membrane basale (glomérulaire) (syndrome de Goodpasture)
- Embolie de cristaux de cholestérol (illustrée)
- Drogues i.v./endocardite infectieuse
- Myxome de l'oreillette avec embolie
- Calciphylaxie
- Microangiopathie thrombotique
- Dysplasie fibromusculaire
- Granulomatose lymphomatoïde
- Syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV



Embolie de cristaux de cholestérol

Maladies ressemblant à la vascularite : Embolie de cristaux de cholestérol

Pluies d'embolies athéromateux libérés de l'aorte

Occlusions artérielles « en aval » :

- Ischémie digitale : orteils bleus (illustré)
- Ischémie intestinale
- Lésions rénales aiguës

Qu'est-ce qui cause le délogement des embolies de cholestérol de l'aorte?

- Perturbation mécanique, le plus souvent à cause de l'angiographie lorsque le cathéter avance le long de l'aorte
- Anticoagulation avec défibrination de l'athérome suspendu à la paroi aortique
- Délogement spontané



Ischémie digitale : orteils bleus

Maladie ressemblant à la vascularite : Embolie de cristaux de cholestérol

Les caractéristiques cliniques dépendent de la destination de l'embolie :

- Ischémie abdominale
- Livedo réticulaire et macules ou plaques bleues
- Lésions rénales aiguës avec microhématurie et protéinurie
- Hypocomplémentémie
- Éosinophilie périphérique et urinaire

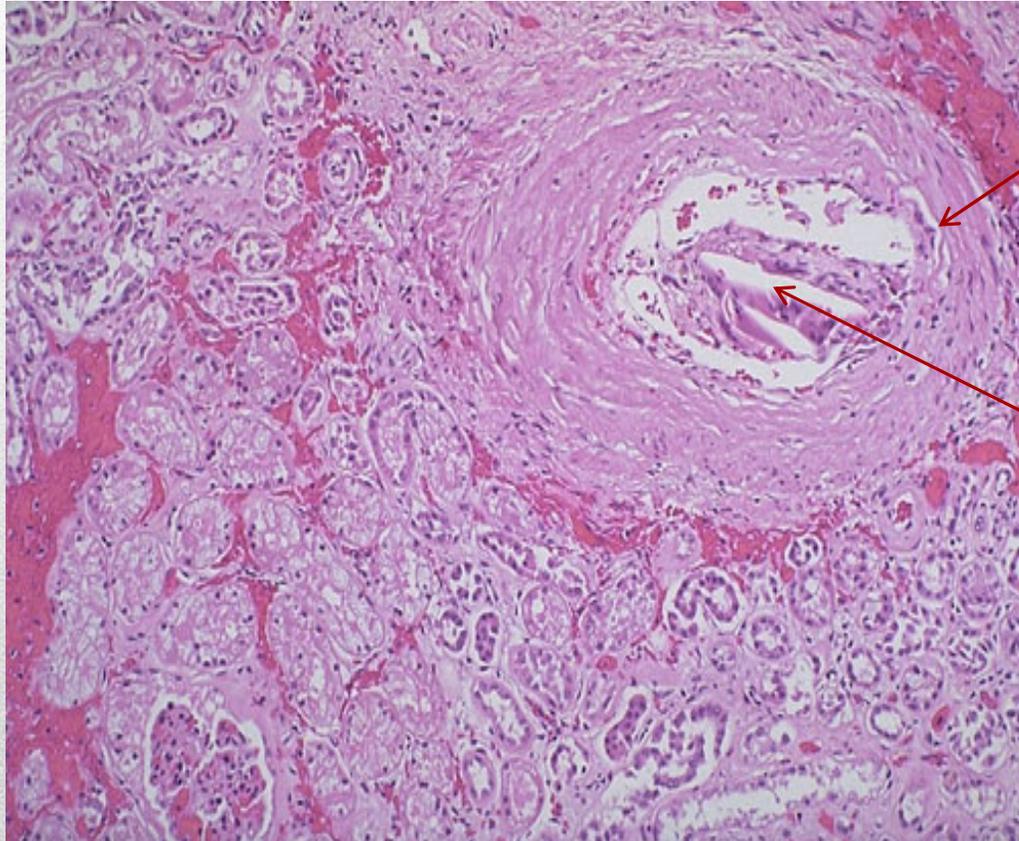


Emboles de cholestérol après une angioplastie coronaire¹



Livedo réticulaire et macules ou plaques bleues

Biopsie rénale : Embolie de cristaux de cholestérol



Artère interlobulaire

Lumière remplie de
débris emboliques
et de cristaux de
cholestérol

Embolie de cristaux de cholestérol : Lésions rénales aiguës

L'augmentation de la créatininémie peut être épisodique ou alternative, s'étalant sur plusieurs jours après l'accident

- Ce phénomène résulte de pluies successives d'embolies de cholestérol
- Dans le contexte des lésions rénales aiguës consécutives à une angiographie, ce phénomène permet de distinguer ces lésions de la néphropathie de contraste

Embolie de cristaux de cholestérol : Traitement et résultat

Aucun traitement précis

- Arrêt du traitement anticoagulant si possible
- Beaucoup de patients décèdent d'une ischémie mésentérique
- Insuffisance rénale irréversible exigeant une dialyse
 - Rapports d'amélioration lente de la fonction rénale et possibilité d'interrompre la dialyse quelques mois plus tard

ÉTUDE DE CAS

CONTEXTE

- M^{me} JM
- Femme de 48 ans
- Diabète de type 2
 - Néphropathie diabétique, sous hémodialyse
- Médicaments : calcium, antihypertenseurs, faible dose de Coumadin à cause de caillots dans la tubulure de dialyse
- Elle présente un inconfort aux deux jambes
 - À l'examen : observation d'un livedo réticulaire aux deux jambes



ÉTUDE DE CAS

Au cours des 2 semaines suivantes :

- Diminution du taux d'hémoglobine
- Lésions cutanées ulcéreuses sur la partie inférieure de l'abdomen et les cuisses

Biopsie cutanée :

- Signes de nécrose
- Aucun signe de vascularite
- Importante calcification vasculaire et sous-cutanée correspondant à une calciphylaxie



POINT D'INTERACTION

Définition de la calciphylaxie

- Quelle est sa cause?
- Quels tissus en sont généralement touchés?

Calciophylaxie

Maladie décrite pour la première fois il y a environ 50 ans par Hans Selye

- En terrain « propice », une « provocation » par un nouvel agent peut causer une calcification vasculaire soudaine puis une nécrose
- En général, elle touche la peau et les tissus mous, mais des lésions viscérales ont déjà été décrites
- Elle concerne presque toujours les patients atteints d'insuffisance rénale, mais certains rapports récents en font état dans le contexte du VIH
- Le patient typique est une femme obèse
- L'environnement « propice » classique est l'hyperparathyroïdie et des taux élevés de produits contenant du calcium-phosphore
- Plus récemment, le traitement par Coumadin s'est révélé un facteur de risque majeur
 - La maladie perturbe la régénérescence dépendante de la vitamine K de l'ostéocalcine, un facteur important qui prévient la calcification

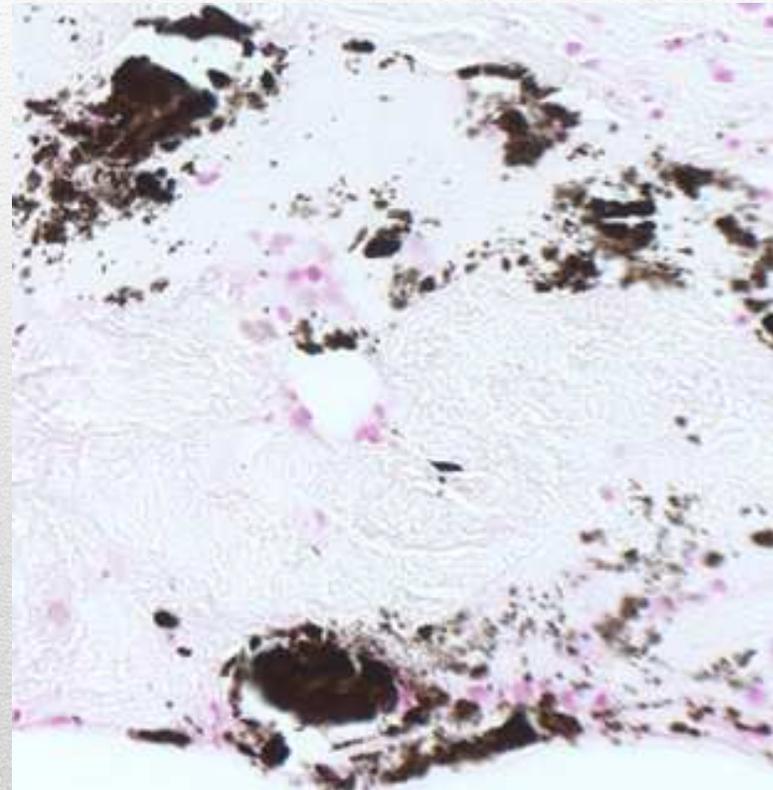
Lésions de calciphylaxie sur les jambes



Calciophylaxie :

Biopsie cutanée (coloration du calcium)

- Dépôt important de calcium dans l'épiderme et la couche sous-cutanée
- Aucun signe d'inflammation active ni de vascularite





POINT D'INTERACTION

Comment diagnostiquer la calciphylaxie et quel est son traitement?

Calciphylaxie : Diagnostic et traitement

Diagnostic

Sur le plan clinique, chez les patients susceptibles d'être atteints de la maladie

- Livedo réticulaire
- Nodules sous-cutanés douloureux
- Lésions cutanées nécrosantes évolutives et multifocales, en particulier aux mollets, aux cuisses, aux seins et à l'abdomen

La calcification de la peau et de la couche sous-cutanée est nécessaire, mais insuffisante pour le diagnostic

Traitement

Cesser le traitement par Coumadin

Optimiser les taux de PTH/calcium/phosphore

Cesser l'administration orale de calcium, de fer et de vitamine D

Oxygène hyperbare

Thiosulfate intraveineux

Bisphosphonate intraveineux

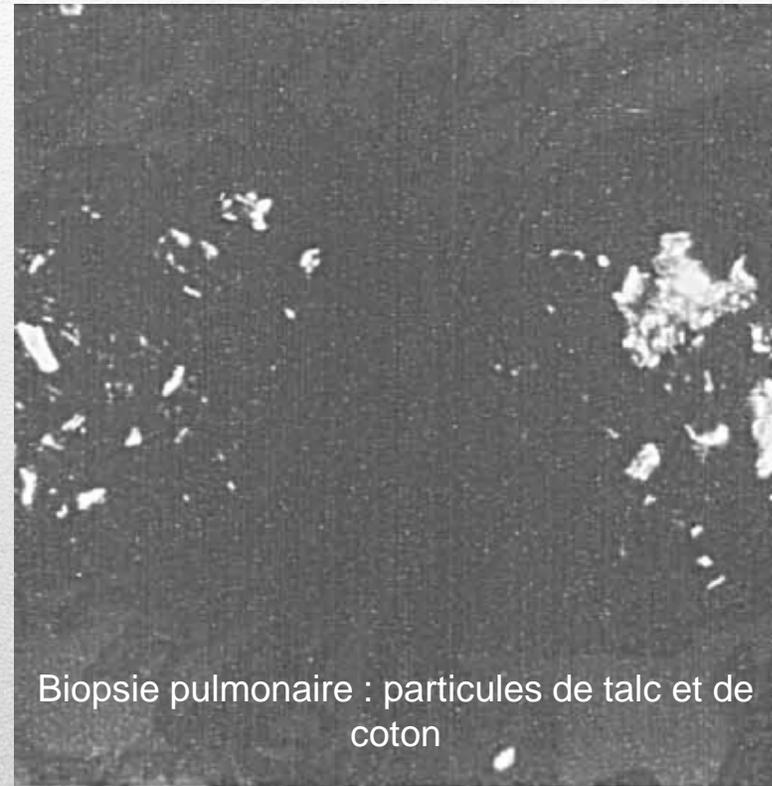
Vitamine K intraveineuse

Prise en charge attentive des plaies

Maladie ressemblant à la vascularite : Mise en garde

Jeune femme asthmatique porteuse d'un cathéter de Hickman

- Nouvelle hypoxémie, ulcérations cutanées, fièvres, anémie, VS > 100
- TDM thoracique : nouvelle lésion réticulonodulaire centrale
- Résultats négatifs du bilan complet d'infectiologie
- Vascularite diagnostiquée malgré le résultat ANCA-négatif
- Biopsie pulmonaire chirurgicale
- La biopsie pulmonaire a révélé des particules de talc et de coton (illustré), indiquant la consommation de drogues i.v.
- Elle est partie contre l'avis du médecin, mais est ensuite décédée d'un surdosage
- Foramen ovale perméable



ÉTUDE DE CAS

CONTEXTE

- M. PC
- 35 ans, célibataire, orienté par l'ORL pour exclure la granulomatose de Wegener

ANTÉCÉDENTS :

- Fumeur, 10 paquets par année
- Cocaïne : consommation quotidienne x 3 ans, mais AUCUNE au cours des 5 dernières années

ALCOOL :

- 3-5 bières les fins de semaine

ÉTUDE DE CAS

Histoire de la maladie actuelle :

- Il y a un an : 1^{er} épisode de sinusite traité par antibiotiques
- Au cours des 6 derniers mois : Céphalées, congestion nasale, croûtes +++, épistaxis 3-4/semaine

EXAMEN FONCTIONNEL :

- Acouphène occasionnel
- Rien d'autre

EXAMEN PHYSIQUE GÉNÉRAL :

- Normal

NEZ :

- « comme une bombe qui a explosé »
- Grosse perforation de la cloison nasale, croûtes, sang

ÉTUDE DE CAS

ANALYSES DE LABORATOIRE :

- FSC : Normale
- Taux de créatinine sérique : 62 $\mu\text{mol/L}$
- Urine : 3-5 GR (HPF)
- VS : 31
- c-ANCA (IFI) : négatif
- p-ANCA (IFI) : positif (1:320)
- TDM des sinus : lésion polypoïde du sinus maxillaire gauche + hypertrophie muqueuse

POINT D'INTERACTION

Le patient est-il atteint d'une granulomatose de Wegener limitée? Que recommanderiez-vous à ce stade?

- a. ANCA par ELISA
- b. Biopsie de la muqueuse et de la cloison nasale
- c. Biopsie rénale
- d. Analyses toxicologiques d'urine
- e. Cultures nasales à la recherche de bactéries et de champignons

ÉTUDE DE CAS

L'analyse toxicologique d'urine n'a PAS été commandée...

Biopsie (muqueuse nasale et cloison nasale)

- Inflammation aiguë ou chronique
- Une certaine nécrose
- Pas de vascularite ni de granulomes

Cultures :

- *Staph. aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*

ANCA (ELISA)

- PR3-ANCA : 5 (N < 2 UI/mL)
- MPO-ANCA : 1 (N < 6 UI/mL)

Test immunologique ANCA

Un résultat ANCA-positif par IFI doit être confirmé par ELISA

- Seuls les ANCA dirigés contre la PR3 et/ou la MPO ont été associés à la vascularite
- Les anticorps p-ANCA peuvent réagir avec d'autres antigènes (cathepsine, lactoferrine, élastase, etc.), mais en général ils ne sont pas associés à la vascularite

ANCA chez les patients atteints de CIMDL

25 patients atteints de lésions centrofaciales nécrosantes provoquées par la cocaïne, regroupées sous l'appellation **CIMDL (cocaine-induced midline destructive lesions)**

- p-ANCA : 17/25 (76 %); c-ANCA : 2/25 (8 %)
 - PR3-ANCA : 11/19
 - MPO-ANCA : 0/19
 - HNE-ANCA : 18/19
- Chez 6 patients ANCA-négatifs, 3 étaient porteurs de HNE-ANCA

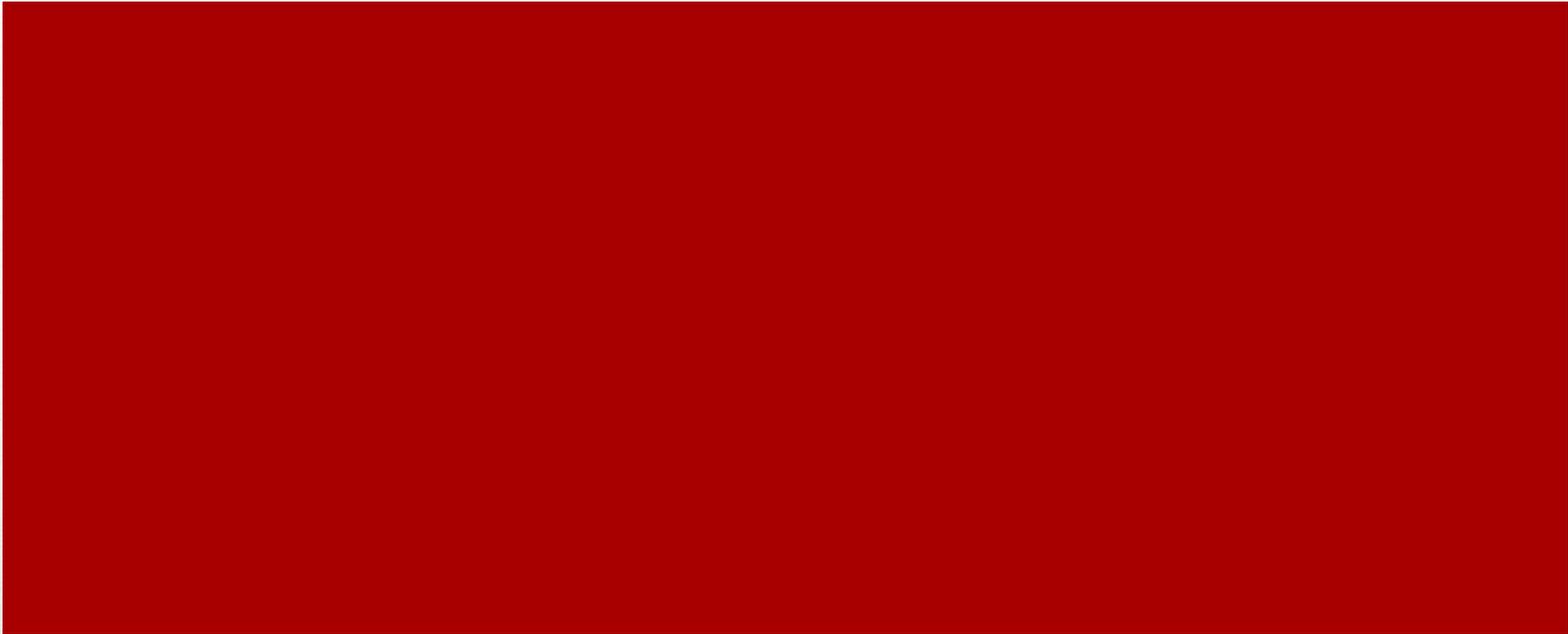
L'association :

- p-ANCA par IFI + PR3-ANCA-positif par ELISA, mais MPO-ANCA-négatif évoque beaucoup les lésions CIMDL
- Le test HNE-ANCA peut permettre de distinguer ces affections, car les HNE-ANCA sont ABSENTS chez les patients atteints de granulomatose de Wegener

CONCLUSIONS

Beaucoup de maladies ressemblent à la vascularite (p. ex. embolie de cristaux de cholestérol, lésion rénale aiguë, calciphylaxie, pneumonie et nécrose tubulaire aiguë)

- Les ANCA ont été détectés chez les patients atteints de lésions centofaciales nécrosantes provoquées par la cocaïne (CIMDL)
- Il est important de vérifier qu'un patient présente « réellement » une vascularite, et d'instaurer le traitement rapidement
- Lorsque la probabilité pré-test est élevée, beaucoup de cliniciens instaurent le traitement de manière empirique en prescrivant au moins une dose élevée de corticostéroïdes (le risque associé aux corticostéroïdes doit être pondéré en fonction du bienfait présumé du traitement précoce)



CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- La définition de la vascularite repose sur l'histologie, mais chez une proportion importante de patients, l'association du test ANCA et des résultats cliniques peut suffire à appuyer le diagnostic
- L'intensité du traitement d'induction dépend de la gravité de la maladie (localisée, précoce systémique, généralisée, grave ou réfractaire)
- Lorsque l'induction de la rémission est atteinte, l'objectif est de maintenir la rémission
- L'arrêt précoce du traitement est associé à un risque accru de récurrence
- Le traitement d'entretien de la rémission doit se poursuivre pendant au moins 18 mois