

Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides

Pierre Charles^{1,2}, Boris Bienvenu³, Bernard Bonnotte⁴, Pierre Gobert⁵, Pascal Godmer⁶,
Éric Hachulla⁷, Mohamed Hamidou⁸, Jean-Robert Harlé⁹, Alexandre Karras¹⁰,
Jean-Christophe Lega¹¹, Alain Le Quellec¹², Alfred D. Mahr¹³, Luc Mouthon¹,
Thomas Papo¹⁴, Xavier Puéchal¹, Gregory Pugno¹⁵, Maxime Samson⁴, Jean Sibilia¹⁶,
Benjamin Terrier¹, Frederick Vanderghyest¹⁷, Loïc Guillevin¹, for the FVSG¹

1. Cochin hospital, AP-HP, university of Paris Descartes, department of internal medicine, 75014 Paris, France
2. Institute Mutualiste Montsouris, department of internal medicine, 75014 Paris, France
3. CHU Côte-de-Nacre, department of internal medicine, 14033 Caen, France
4. University hospital of Dijon, department of internal medicine and clinical immunology, 21079 Dijon cedex, France
5. Centre hospitalier d'Avignon, department of internal medicine and nephrology, 84902 Avignon cedex, France
6. Centre hospitalier Bretagne-Atlantique, department of internal medicine, 56000 Vannes, France
7. Claude-Huriez hospital, university of Lille, department of internal medicine, 59037 Lille, France
8. Hôtel-Dieu, university of Nantes, department of internal medicine, 44000 Nantes, France
9. La Conception hospital, department of internal medicine, 13385 Marseille, France
10. Georges-Pompidou hospital, AP-HP, university of Paris Descartes, department of nephrology, 75015 Paris, France
11. Centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, Claude-Bernard university Lyon-1, department of internal medicine and vascular medicine, 69500 Lyon, France
12. Centre hospitalier régional universitaire Saint-Eloi, department of internal medicine, 34295 Montpellier cedex 5, France
13. AP-HP, Saint-Louis hospital, university of Paris Diderot, department of internal medicine, 75010 Paris, France
14. AP-HP, Bichat Hospital, university of Paris Diderot, department of internal medicine, 75018 Paris, France
15. University hospital of Toulouse, department of internal medicine, 31059 Toulouse cedex, France
16. University hospital of Strasbourg, department of rheumatology, 67098 Strasbourg, France
17. Erasme hospital, Free university of Brussels, department of internal medicine, Brussels, Belgium

Correspondence :

Loïc Guillevin, Cochin hospital, department of internal medicine, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex, France.
loic.guillevin@cch.aphp.fr, loic.guillevin@orange.fr

Available online at :

¹ French Vasculitis Study Group (www.vascularites.org).

■ Résumé

Rituximab : recommandations du Groupe français d'étude des vascularites (GFEV) pour son utilisation en traitement d'induction et d'entretien des vascularites nécrosantes associées aux ANCA de l'adulte

L'utilisation grandissante du rituximab en traitement des vascularites nécrosantes associées aux ANCA justifie la publication de recommandations de pratiques. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue aux États-Unis d'Amérique pour l'induction et le maintien de la rémission et en Europe pour l'induction de la rémission. Ces autorisations ne se substituent pas aux règles de bonne pratique clinique et le groupe d'expert réuni par le Groupe français d'étude des vascularites présente ici une liste de recommandations fondées sur l'analyse de la littérature, les résultats d'études thérapeutiques prospectives et le consensus établi par des médecins du groupe.

English version

Introduction

Treatment of vasculitides, especially antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV), is constantly evolving due to the optimization of treatments with corticosteroids and immunosuppressants, and through the development of new drugs or new therapeutic strategies [1]. Among the new drugs, rituximab was found, at 6 months, to be non-inferior to cyclophosphamide for induction of remission of granulomatosis with polyangiitis (GPA) (Wegener's) and microscopic polyangiitis (MPA) [2,3]. Based on those 2 randomized studies, the American Food and Drug Administration accorded marketing authorization for rituximab use as remission-induction and maintenance treatments of those 2 AAV. In Europe, rituximab use has been authorized only for induction therapy. Regardless of the approvals obtained, rituximab use needs to be clarified and codified. Published articles are now sufficiently numerous and informative to establish rules to codify rituximab prescription for AAV. Because the broad French experience has also advanced our knowledge in the field [4,5], members of French Vasculitis Study Group (FVSG) created a Recommendations Committee (henceforth referred to as the Committee) to develop guidelines for rituximab use to treat AAV.

Patients and methods

Patients

These recommendations concern GPA (Wegener), MPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (Churg-Strauss) and kidney-limited AAV. Diseases considered herein are defined according to the 2012 revised Chapel Hill nomenclature [6].

■ Summary

Increasing rituximab prescription for ANCA-associated necrotizing vasculitides justifies the publication of recommendations for clinicians. Rituximab is approved in the United States to induce and maintain remission. In Europe, rituximab was recently approved for remission induction. However, governmental agencies' approvals cannot replace clinical practice guidelines. Herein, the French Vasculitis Study Group Recommendations Committee, comprised of physicians with extensive experience in the treatment of vasculitides, presents its consensus guidelines based on literature analysis, the results of prospective therapeutic trials and personal experience.

Methods

To address fundamental aspects of rituximab use, a list of questions was elaborated by an FVSG member (LG) and sent to all participants. A literature review was conducted by another member (PC). A Committee meeting was then organized to write a first draft of recommendations that was then sent to each Committee member for suggested modifications. Once consensus had been reached on all the pertinent questions and responses, the document was considered final and submitted for publication.

Each recommendation has been classified according to its evidence level from 1 to 4, defined as follows: level 1: randomized high-power or meta-analysis of randomized trials, or decision analysis based on well-conducted studies; level 2: low-power randomized trials, or comparative non-randomized studies or well-conducted cohort studies; level 3: case-control studies; and level 4: comparative studies with major bias, retrospective studies or case series. These guidelines are likely to change as new knowledge and results of ongoing clinical trials become available. They are intended to help the clinician best prescribe rituximab but do not serve as a substitute for marketing authorizations that have been or will be obtained.

Questions asked and committee consensus answers

Induction treatment

Should rituximab replace cyclophosphamide to treat AAV (forms that had previously required an immunosuppressant) and what are the criteria for choosing between a conventional immunosuppressant and rituximab?

Rituximab non-inferiority to cyclophosphamide to induce remission of certain GPA and MPA forms was shown (level

Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG)

1) in the randomized, controlled, prospective, double-dummy (RAVE) trial on 197 GPA or MPA patients [2] comparing oral cyclophosphamide (2 mg/kg per day) for 3–6 months versus rituximab (375 mg/m² infused weekly) for 4 weeks.

For first-line treatment, rituximab may be prescribed for the same indications as cyclophosphamide to induce remission of certain GPA and MPA forms. It should preferentially be prescribed to women of childbearing age, especially when they are over 30 years old [7] (Committee consensus). However, this recommendation does not apply to AAV forms excluded from the baseline study [2], *i.e.* EGPA, vasculitis associated with anti-glomerular basement membrane antibodies (Goodpasture's syndrome), patients with alveolar hemorrhage requiring mechanical ventilation or those with rapidly progressive renal failure with creatinine exceeding 350 µmol/L. Committee members also specified that, just because an entity was not studied in clinical trials, does not exclude using rituximab to treat it. Rituximab cannot be recommended as first-line therapy for patients who do not require cyclophosphamide for remission induction or patients with predominant granulomatous manifestations (granulomatous ear, nose and throat (ENT) lesion(s), isolated tracheal or bronchial stenosis, orbital tumor or pachymeningitis) [9] that are life- and/or function-threatening. New clinical trials should be undertaken to clarify rituximab efficacy against those as yet not studied entities.

Considering treatment for GPA or MPA relapse, rituximab should preferentially be chosen for patients who have received at least one full cyclophosphamide cycle (either 6–9 infusions or a cumulative dose > 10 g), as recommended in the French National Guidelines endorsed by the Haute Autorité de santé (HAS) [8]. In the case of cyclophosphamide failure, the previous therapeutic strategy was to switch to the oral form for 3 months. The Committee now recommends replacing cyclophosphamide with intravenous (IV) rituximab and prescribing oral cyclophosphamide as third-line therapy, *i.e.*, after total or partial rituximab failure.

The Committee also recommends prescribing rituximab for failure or incomplete response to IV cyclophosphamide, prescribed as recommended by the HAS National Guidelines, and patients intolerant of cyclophosphamide or who developed complication(s) resulting from prior cyclophosphamide exposure (*e.g.*, hemorrhagic cystitis).

Because the numbers of infectious complications observed with cyclophosphamide or rituximab did not differ [2,3], the risk of infection should not be a decision factor in choosing between the 2 drugs.

Should rituximab be reserved for patients with ANCA at the time of treatment?

All patients participating in the RAVE trial [2] were ANCA-positive at the time of inclusion. The Committee raised the issue of whether or not rituximab should be prescribed to

ANCA-negative patients. With a low evidence level of 4, we recommend using rituximab to treat GPA and MPA according to the same rules as cyclophosphamide, regardless of ANCA status.

Should we encourage rituximab prescription for patients whose clinical manifestations require only corticosteroids (EGPA, with MPA and a Five-Factor Score = 0 [10]) or GPA usually controlled by initial cotrimoxazole or methotrexate?

These patients had been excluded from the studies that demonstrated rituximab was not inferior to cyclophosphamide against certain AAV forms. Thus, not even weak evidence supports recommending rituximab for patients with low disease activity or non-systemic disease, which can be treated without cytotoxic drugs.

Should rituximab also be prescribed to patients with EGPA?

Approximately 25 EGPA patients have received rituximab and were described as anecdotal cases or included in retrospective series [11–17]; the largest published series included 5 patients [18]. In the absence of comparative studies, the reported favorable outcomes cannot be generalized. Those data are insufficient to recommend rituximab to treat EGPA.

We concurred that rituximab could be prescribed to some patients whose disease was refractory to immunosuppressive therapy and responded only to high-dose corticosteroids, particularly forms characterized by predominant inflammatory vascular disease (extracapillary glomerulonephritis, alveolar hemorrhage) and the presence of anti-myeloperoxidase (MPO) ANCA (Committee consensus).

Should the choice between rituximab and another cytotoxic agent for remission induction be left to the treating physician?

Because rituximab was not superior to cyclophosphamide in 2 randomized–controlled clinical trials [2,3], the therapeutic choice for a first disease flare is left to the discretion of the treating physician. That decision should be based on the patient's medical history, morbidity factors preexisting AAV, the vasculitis symptoms to be treated and the patient's opinion (Committee consensus). Concerning the subgroup of relapsers, the results of only 1 study showed [2] that rituximab was more effective than cyclophosphamide at inducing a new remission. In that article, it was not specified whether patients who relapsed had previously been treated with conventional immunosuppressant(s), a possibility that, nonetheless, seemed likely. Therefore, the Committee recommends choosing rituximab and not cyclophosphamide to treat a relapse of GPA or MPA previously treated with conventional immunosuppressant(s) (level 2).

Should rituximab be chosen for remission induction to spare corticosteroids?

Cytotoxic drugs are often prescribed to contain the corticosteroid dose. For AAV, no study results have demonstrated that

corticosteroid adjuvant treatment, either a conventional immunosuppressant or rituximab, achieved corticosteroid sparing. Thus, the corticosteroid-tapering schedule should not differ for patients treated with rituximab or a conventional immunosuppressant.

Should rituximab routinely replace cyclophosphamide for women of childbearing age?

Data on fertility and ovarian protection measures are limited in AAV [19]. The best-documented studies were conducted on systemic lupus erythematosus [7] and showed that infertility was related to the total cyclophosphamide dose administered but also the patient's age at the time of treatment. But no induction of sterility threshold can be established. Ovarian failure is rare in patients under 30 years old receiving a cumulative cyclophosphamide dose of < 10 g, but very frequent beyond that dose and after 30 years.

The Committee recommends, other than for the situations described above in which rituximab is not indicated, explaining to each patient of childbearing age the respective risks and benefits of each drug that can be used to treat AAV. The therapeutic decision must be recorded in the patient's medical chart. Committee consensus considers that rituximab should be preferred for women of childbearing age, especially when they are > 30 years old. In the absence of data on a potentially prolonged rituximab impact on the descendents and in accordance with marketing authorization recommendations, contraception is recommended during the year following rituximab administration.

Should rituximab be preferred to cyclophosphamide for patients over 65 years?

No published data recommend choosing rituximab instead of cyclophosphamide for this population. Results of a randomized trial evaluating rituximab adjunction to fludarabine and cyclophosphamide to treat chronic lymphocytic leukemia showed significantly higher numbers of grade III/IV adverse reactions, *i.e.* hematologic toxicity, occurring in patients > 65 years old (76% against 67%, $p = 0.009$) in the rituximab arm [20]. Nevertheless, both groups had the same percentage (19%) of infectious complications. Regardless of the regimen chosen to treat AAV, the risk of infection is higher among those over 65 years receiving high-dose corticosteroids and conventional immunosuppressant(s) [21]. Hence, today, preferentially prescribing rituximab for elderly patients is not justified.

Should the initial rituximab dose be adjusted to the AAV phenotype, especially predominantly granulomatous forms?

Despite conflicting data [9,18,22–24], some GPA forms seem to respond incompletely to rituximab (level 4): orbital tumors, ENT manifestations, tracheal and bronchial stenoses, and pachymeningitis. Treating them with cyclophosphamide or

methotrexate seems preferable, at least for first-line therapy (Committee consensus).

It should be noted that pulmonary nodular granulomatosis usually responds to rituximab in 3 to 4 months.

Should rituximab, conventional immunosuppressant(s) and corticosteroids be combined?

The only controlled trial [3] in which patients received a first-line combination of corticosteroids, cyclophosphamide and rituximab at baseline versus corticosteroids and cyclophosphamide showed no superiority of either treatment arm. In both arms, the numbers of infections were high (36% in the rituximab + cyclophosphamide arm and 27% in the cyclophosphamide other arm). Therefore, recommending such a combination regimen is not justified. The benefit/risk ratio of an immunosuppressant-and-rituximab combination prescribed at lower doses has not been evaluated, particularly with immunosuppressant(s) usually prescribed for vasculitis, like methotrexate or azathioprine... The Committee does not exclude the option of combining rituximab and conventional immunosuppressant(s) for patients not responding (or responding incompletely) to immunosuppressant(s) or rituximab alone.

Should combining intravenous immunoglobulins (IVIg) and rituximab be recommended?

IVIg at an immunomodulatory dose

The combination of IVIg at an immunomodulatory dose (2 g/kg/session) and rituximab may be considered for AAV refractory to usually prescribed regimens but, in the absence of scientific studies evaluating this combination, the Committee cannot recommend it.

IVIg at a replacement dose

Rituximab induces a decrease of serum gammaglobulins, especially IgM. Pretreatment with corticosteroids and an immunosuppressant accentuates this decline. No study has examined the immunoglobulin-level decrease as a risk factor of infection for rituximab-treated AAV patients. However, by analogy with rheumatoid arthritis, profound and prolonged low immunoglobulin levels may enhance the risk of infections [25]. During the remission-induction phase, the risk of infection is, a priori, lower because the patient has no prior iatrogenic immunosuppression. Over the long-term, prolonged low immunoglobulin levels [26,27] might increase the infectious risk.

The Committee does not recommend routine prescription of immunoglobulins at a replacement dose. The recommendations established to treat secondary immunodeficiencies, *e.g.* multiple myeloma [28], chronic lymphoid malignancies [29] or others should be followed. IVIg indications and doses for immunocompromised patients are as follows: 200 to 400 mg/kg/infusion every 3 weeks when the concentration of polyclonal immunoglobulins are significantly decreased

Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG)

(polyclonal IgG < 5 g/L) and/or more serious infections occur despite appropriate antibiotic prophylaxis.

Should the rituximab dose to obtain AAV remission be the same as that prescribed to treat lymphoma (375 mg/m²/week × 4 weeks)?

The dose of 375 mg/m²/week × 4 weeks, established to treat lymphoma, was evaluated in the randomized RAVE trial on AAV [2]. Therefore, we recommend that dose with an evidence level of 1. In several retrospective studies [18,23,24,26], an administration schedule of 1 g on days 1 and 15 was used without any particular adverse event or obvious inferiority. The latter protocol could be used, but its efficacy has not been specifically evaluated for AAV (level 4). The rituximab dose should not be adapted to renal function.

Maintenance therapy

Should rituximab be prescribed as AAV maintenance therapy?

In light of our present knowledge based on the results of retrospective studies [26,30], rituximab maintenance therapy can apparently be prescribed (level 4). It is currently being evaluated in prospective studies on vasculitis with the aim of establishing the indication, and optimal administration mode and treatment duration. The results of a first prospective, randomized-controlled clinical trial (MAINRITSAN, NCT NCT00748644), comparing 500 mg of rituximab every 6 months for 18 months versus 2 mg/kg/day of azathioprine for 22 months, are being analyzed. Preliminary results clearly indicate fewer relapses in the rituximab arm [31].

For how long should maintenance therapy be recommended?

The optimal duration of AAV treatment has not yet been established. The total treatment duration is 18 months to 2 years, by analogy with the results of clinical trials evaluating immunosuppressant(s) (Committee consensus). The results of a prospective trial on 126 patients with anti-proteinase-3 (PR3) AAV comparing 2 versus 4 years of azathioprine immunosuppression recently demonstrated that, in the subgroup of patients who were c-ANCA positive at time of remission (44 patients) prolongation beyond 2 years did not significantly lower the relapse rate [32]. The data from another study (REMAIN) with a similar protocol are being analyzed.

Practical recommendations for patient follow-up

What biological parameters should be monitored?

Late rituximab-induced neutropenia occurred in 3% of RAVE study patients [2] and 8% of those with lymphoma [33]. The Committee recommends at least quarterly monitoring of white blood-cell counts. In the case of neutropenia, once its correction has been obtained, spontaneously or with growth factor administration, we recommend that no new rituximab infusion be given (level 4). In exceptional situations (severe vasculitis responding only to rituximab), restarting rituximab infusions

could be considered after informing the patient of the risks and with mandatory close monitoring of white blood cell counts. Monitoring gammaglobulin levels might identify a population at increased risk of infection. Protein electrophoresis is recommended before the first rituximab infusion, particularly for patients previously treated with one or more lines of immunosuppressants, and before each rituximab-maintenance infusion, possibly completed by weighted polyclonal immunoglobulin determinations (Committee consensus).

The value of renewed or persistent positivity of ANCA or CD19⁺ B lymphocytes to predict relapse remains controversial [18,26,34]. At present, these parameters are not taken into account when making therapeutic decisions for AAV patients. Their importance must be assessed in clinical trials. ANCA and CD19 status can be assayed before each rituximab infusion but the results should not influence therapeutic decisions (Committee consensus). An ongoing clinical trial is assessing the contribution of adapting treatment(s) to ANCA and CD19 expression (www.vascularites.org).

Laboratory tests to be ordered before prescribing rituximab for AAV patients are the same as those used for the treatment of rheumatoid arthritis: white blood-cell counts, hepatitis B (HBV) and C (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) serologies, electrophoresis of serum proteins, lymphocyte immunophenotyping (CD19, CD3 and CD4).

After stopping rituximab, how long should biological and immunological parameters be monitored?

Rituximab has prolonged biological and immunological effects that vary from one patient to another. Clinical, biological and immunological follow-up must be long, at least 2 years, to detect its late complications and even longer to observe AAV relapses (5–10 years). Long-term follow-up of rituximab-treated patients has shown that B-cell depletion and low serum immunoglobulins may last at least 2 years in some of them (personal observations). Lower immunoglobulin levels are also the consequence of pre-rituximab immunosuppressant therapies combined with prolonged corticosteroid use.

What prophylaxis against infections should be prescribed for patients on rituximab?

Several cases of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP) have been reported during rituximab treatment of AAV (almost all retrospective series with > 50 patients reported a case of PJP) [9,26,30]. Prophylactic co-trimoxazole (400 mg/80 mg) is recommended for all patients (level 4), with the dose being adjusted to renal function. In the case of allergy to co-trimoxazole, aerosolized pentamidine or atovaquone can be used. Valacyclovir prophylaxis against herpes zoster is not routinely recommended. However, in the case of recurrent herpes, prophylaxis may still be prescribed.

A first case of progressive multifocal leukoencephalopathy has been reported in a rituximab-treated patient (unpublished),

who also had other causes of immunosuppression. Case reports of leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis or cryoglobulinemic vasculitis have also been published [35]. We recommend a brain MRI and lumbar puncture with polymerase chain reaction (PCR) search for JC virus for all patients with cognitive impairment or unexplained neurological symptoms.

Positive HBV or HIV serology is theoretically a contraindication for rituximab use. Nevertheless, it is possible to treat these patients in coordination with specialist(s) in infectious diseases, hepatology and/or virology. Treatment recommendations have been proposed for HBV-infected patients taking immunosuppressants [36–38]. For patients with circulating HBs antigens or a positive virus load (> 2000 copies/mL), we recommend preemptive tenofovir or entecavir, beginning on the first day of rituximab infusion. For anti-HBc-positive/HBsAg-negative patients (regardless of their anti-HBs status) with a negative virus load, preemptive antiviral therapy is not required but monitoring of transaminases and virus load is mandatory every 1–3 months. If such monitoring cannot be assured, preemptive treatment is recommended.

It has not been demonstrated that rituximab aggravates HCV infection, *i.e.* induces virus replication or new manifestations of infection attributable to such enhanced replication [39,40]. Rituximab has been used to treat cryoglobulinemia associated with HCV infection, without detrimentally affecting liver function. It may be used in conjunction with close monitoring of liver function.

Concerning HIV infection, the only clinical trials focused on rituximab treatment of B-cell lymphoma. Combined rituximab and CHOP chemotherapy (R-CHOP) was evaluated in 2 trials that yielded discordant results: outcomes were satisfactory for patients with > 200 CD4⁺ cells/mm³ and baseline favorable prognostic factors, but less satisfactory for those with poor-prognosis criteria [41]; or no benefit of adding rituximab was found and more deaths due to bacterial infections occurred in patients with < 50 CD4⁺ cells/mm³ [42]. Committee consensus does not recommend using rituximab to treat HIV-positive AAV patients, especially when their CD4⁺-cell counts are < 50 /mm³.

What measures should be taken in the case of rituximab-induced eruption and/or pneumonitis?

Patients with rituximab-treated autoimmune diseases sometimes developed potentially fatal severe skin reactions, *e.g.*, toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) or Stevens–Johnson syndrome. In such cases, the French Drug Safety Agency and the Laboratory Roche Direct Healthcare Professional Communications recommend that rituximab be stopped immediately.

Several pulmonary complications have also been reported, the most common being organized pneumonia and non-specific interstitial pneumonia, in addition to usual interstitial

pneumonia, diffuse alveolar damage and alveolar pneumonia. These pulmonary complications can occur very early, several hours after the first infusion, but also up to 8 weeks after the last one, and can be fatal with acute respiratory distress syndrome. In the case of lung injury, corticosteroids should be started upon diagnosis [43]. Although rituximab reintroduction was not followed by pulmonary relapse in some patients, the Committee does not recommend drug reintroduction.

What vaccination strategy should be applied?

The ability of rituximab-treated patients to produce protective antibodies is poor [44,45]. Therefore, patients who will receive rituximab should, when possible, be vaccinated before starting treatment. It is recommended that immunizations be updated as soon as possible and preferentially 3 weeks before the first rituximab infusion, if possible. Annual influenza vaccination is recommended. Because of frequently observed lung infections, anti-pneumococcal vaccine is also recommended, according to the following recently amended schedule [46]: if the patient has not been vaccinated previously or was immunized > 3 years earlier, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar 13) injection should be followed, at least 8 weeks later, by the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (Pneumovax 23). If AAV treatment must be started quickly, the vaccination protocol cannot be achieved. Nonetheless, Committee consensus recommends anti-pneumococcal vaccination, even though its effectiveness is uncertain.

Live vaccines are contraindicated for patients treated with rituximab alone or in combination with corticosteroids and/or conventional immunosuppressants.

All inactivated vaccines can be given. Results of vaccinating patients with persistent B-cell depletion [47–51] have been disappointing and clinicians should recommend immunizing the patient's entourage to reduce the risk of infectious transmission. Patients vaccinated before starting rituximab mount a better vaccinal response than those not previously vaccinated [50]. The immune response is partially restored 6 to 10 months after the end of treatment [49,50], suggesting that vaccination under treatment should preferably be postponed to some later date. Vaccine tolerance in AAV patients on rituximab is usually good.

Comments

The recommendations presented herein are issued from "brainstorming" by the FVSG Recommendations Committee, comprised of physician members with extensive experience in the management of vasculitides who are devoted to improving therapeutic strategies.

This Committee consensus was reached in several stages: literature review, comprising a list of the pertinent questions and their answers, a meeting of participants to discuss the latter, writing a first draft of guidelines that was then circulated to all Committee members for their input to formulate the final

Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG)

consensus recommendations. The guidelines advanced reflect the analysis of the literature, results of clinical trials and expert opinions when no published data were found. They are obviously subject to change as a function of our evolving knowledge and understanding in the field and accumulated experience.

Disclosure of interest : the authors declare the following interests: Boris Bienvenu: conference fees paid by Roche, Octapharma, Baxter; invited to congresses; Bernard Bonnotte: no disclosure; Pierre Charles: no disclosure; Pierre Gobert: no disclosure; Pascal Godmer: invited to conferences by Roche and LFB; Éric Hachulla: member of the Scientific Council of the AIR Registry funded by Roche Laboratories; conference fees paid by Roche and LFB; Mohamed Hamidou: conference fees paid by LFB and Roche; Jean-Robert Harlé: no disclosure; Alexandre Karras: no disclosure; Jean-Christophe Lega: no disclosure; Alain Le Quellec: conference fees paid by InterMune and Actelion; invited to congresses by LFB and Octapharma; Alfred Mahr: no disclosure; Luc Mouthon: conference fees paid by LFB, CSL Behring, Roche; Thomas Papo: invited to congresses by GSK and MSD; Xavier Puéchal: conference fees paid by Roche; Gregory Pugnet: invited to Congresses by Abbott and LFB; Maxime Samson: invited to congresses by LFB and Actelion; Jean Sibilia: consultancy and speaking fees: Roche, Abbott, UCB, LFB, Pfizer, Merck Sharp, Novartis, Amgen; member of the Scientific Council of the AIR Registry funded by Roche Laboratories; Benjamin Terrier: invited to congresses by Roche. Conferences fees paid by Roche; Frederic Vandergheynst: invited to one congress by Roche; Loïc Guillemin: Member of the Scientific Council of the AIR registry, funded by Roche Laboratory; conference fees paid by LFB and CSL Behring. Roche Laboratory partially provided rituximab for testing MAINRITSAN (National PHRC No. 2008-002846-51) comparing rituximab versus azathioprine as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides.

Acknowledgments : The FVSG thanks the Laboratoire Français de Biotechnologie (LFB), which helped organize the group meeting.

Version française

Introduction

Le traitement des vascularites, et tout particulièrement celui des vascularites associées aux ANCA (VAA), évolue régulièrement grâce à l'optimisation des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs et grâce à l'apparition de nouveaux médicaments ou de nouvelles stratégies thérapeutiques [1]. Parmi les nouveaux médicaments, le rituximab a montré, à 6 mois, une efficacité équivalente à celle du cyclophosphamide en traitement d'induction de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM) [2,3]. Sur la base de ces deux études randomisées [2,3], le rituximab a obtenu, aux États-Unis, une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de ces deux VAA, que ce soit en période d'induction de la rémission ou en période d'entretien. En Europe, le rituximab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en traitement d'induction de la rémission. Indépendamment des autorisations obtenues, l'utilisation du rituximab mérite d'être précisée et codifiée. Les articles publiés dans la littérature sont suffisamment nombreux et riches d'information pour que des règles d'utilisation du rituximab soient précisées et établies. Une large expérience française permet aussi d'améliorer les connaissances dans le domaine [4,5]. Le Groupe français d'étude des vascularites (GFEV) a donc réuni une partie de ses membres pour élaborer des recommandations d'usage du rituximab au cours des VAA.

Patients et méthodes

Patients

Les patients atteints de VAA concernés par cette recommandation sont les patients atteints de GPA (Wegener), de PAM, de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg Strauss) (GEPA) et de VAA limitées au rein. Les maladies considérées ici sont définies selon la nomenclature de Chapel Hill dans sa forme révisée en 2012 [6].

Méthodes

Afin de répondre aux questions jugées essentielles, une liste a été élaborée par un membre du groupe (LG), puis adressée à l'ensemble des participants. Une revue de la littérature a été faite par un autre membre du groupe (PC). Une réunion des membres du groupe a ensuite été organisée, permettant de rédiger une première version des recommandations. Celle-ci a été ensuite adressée à chacun des membres du groupe pour modifications. Une fois le consensus obtenu sur chacun des points concernés, le document a été considéré comme définitif et soumis pour publication.

Chaque recommandation a été classée selon son niveau de preuve, de 1 à 4 (niveau 1 : essais comparatifs randomisés de forte puissance ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ou analyse de décision basée sur des études bien conduites ; niveau 2 : essais comparatifs randomisés de faible puissance ou études comparatives non randomisées bien menées ou études de cohortes ; niveau 3 : études cas témoins ; niveau 4 : études comparatives comportant des biais importants ou études rétrospectives ou séries de cas). Les recommandations présentées sont appelées à évoluer en fonction de l'acquisition de connaissances nouvelles et des résultats d'essais thérapeutiques en cours. Elles ont pour but d'aider le clinicien à prescrire au mieux ce médicament et n'ont pas vocation à se substituer aux AMM qui pourraient être obtenues.

Questions posées et réponses aux questions

Traitement d'induction

Le rituximab doit-il se substituer au cyclophosphamide dans les vascularites associées aux ANCA (dans les formes où un immunosuppresseur était préalablement requis) et quels sont les critères permettant de choisir entre immunosuppresseur conventionnel et rituximab ?

Le rituximab a montré qu'il n'était pas inférieur au cyclophosphamide pour obtenir la rémission de certaines formes de GPA et de PAM. Dans une étude randomisée, contrôlée, prospective, avec double placebo, portant sur 197 patients (étude RAVE) [2] comparant le cyclophosphamide par voie orale prescrit à la dose de 2 mg/kg par jour pendant 3 à 6 mois vs 375 mg/m² de rituximab administrés chaque semaine durant 4 semaines, au cours de la GPA et la PAM, les auteurs ont montré que le rituximab était au moins aussi efficace que le cyclophosphamide pour obtenir la rémission de la vascularite (niveau 1).

En 1^{re} intention, le rituximab peut être prescrit, au même titre que le cyclophosphamide, en traitement d'induction de la rémission de certaines formes de GPA et de PAM. Le rituximab doit être prescrit de manière préférentielle chez les femmes en âge de procréer, particulièrement lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans [7] (consensus d'experts). En revanche, la recommandation ne s'applique pas aux formes de VAA exclues de l'étude de référence [2], c'est-à-dire la GEPA, la vascularite associée aux anticorps antimembrane basale glomérulaire (Goodpasture), les patients avec hémorragie alvéolaire nécessitant une ventilation mécanique, ou les patients ayant une insuffisance rénale rapidement progressive avec une créatininémie supérieure à 350 µmol/L. Le groupe d'experts souligne que les situations non étudiées dans les essais thérapeutiques ne permettent pas non plus de les considérer comme étant des contre-indications au traitement par rituximab. Le rituximab ne peut pas non plus être recommandé en première intention dans les formes ne nécessitant habituellement pas de cyclophosphamide, ainsi que chez les patients ayant des manifestations granulomateuses au premier plan (granulomatoses ORL isolées, sténoses trachéales ou bronchiques, tumeur orbitaire, ou pachyméningite) [9], menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. De nouveaux essais thérapeutiques doivent être conduits afin de clarifier l'efficacité du rituximab dans les situations non étudiées dans les essais déjà publiés.

En traitement d'induction de 2^e intention d'une GPA ou d'une PAM en rechute, le rituximab doit être choisi préférentiellement chez les patients qui ont déjà reçu au moins 1 cycle complet de cyclophosphamide (soit 6 à 9 perfusions ou une dose cumulée supérieure à 10 grammes) administré par perfusion intraveineuse selon le schéma recommandé dans le PNDS [8]. Alors que la stratégie passée était d'utiliser la forme orale pour une durée de 3 mois, le groupe recommande ainsi de substituer dorénavant le cyclophosphamide par voie intraveineuse par du rituximab et de ne prescrire la forme orale du cyclophosphamide qu'en 3^e ligne de traitement, c'est-à-dire après échec total ou partiel du rituximab. Le groupe d'experts recommande également la prescription de rituximab dans les situations d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide par voie intraveineuse prescrit selon les recommandations du Protocole national de soins (PNDS) ainsi qu'aux patients intolérants au cyclophosphamide ou qui ont développé une complication liée à l'exposition préalable au cyclophosphamide (cystite hémorragique, par exemple). Le nombre de complications infectieuses observées sous cyclophosphamide ou rituximab n'étant pas différent [2,3], le risque infectieux ne doit pas être un élément décisionnel dans le choix entre rituximab et cyclophosphamide.

Le rituximab doit-il être réservé aux patients ayant des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) au moment du traitement ?

Tous les patients inclus dans l'étude RAVE [2] avaient des ANCA au moment de l'inclusion dans l'étude et la question de

prescrire le traitement chez les patients n'ayant pas d'ANCA s'est posée au groupe. Avec un niveau de preuve faible (niveau 4), nous recommandons l'utilisation du rituximab dans les GPA et PAM suivant les mêmes règles, sans distinction de la présence ou non d'ANCA.

Faut-il encourager la prescription du rituximab chez les patients dont la forme clinique ne requiert habituellement que la corticothérapie (GEPA [Churg Strauss] et PAM avec un Five factor score = 0 [10]) ou dans la GPA requérant uniquement du cotrimoxazole ou du méthotrexate en traitement initial ?

Aucune donnée de la littérature n'a concerné cette catégorie de patients et ils étaient exclus de l'étude ayant permis de démontrer que le rituximab était aussi efficace que le cyclophosphamide dans certaines formes de VAA. Il n'y a donc aucun argument, même de faible niveau de preuve, pour recommander ce médicament chez les patients peu sévères, *a fortiori* dans les formes non systémiques, qui peuvent être traitées sans immunosuppresseur cytotoxique.

Le rituximab doit-il être également prescrit chez les patients ayant une GEPA (Churg Strauss) ?

Environ 25 patients avec une GEPA (Churg Strauss) ont été traités par rituximab. Il s'agit de cas cliniques isolés ou intégrés dans des séries rétrospectives [11–17]. La plus grande série publiée comprenait 5 patients [18]. Les résultats favorables rapportés ne peuvent pas être généralisés, en l'absence de résultats d'essais comparatifs. Ces données sont donc insuffisantes pour recommander l'utilisation du rituximab dans la GEPA.

Les experts ont évoqué la possibilité de prescrire exceptionnellement le rituximab chez certains patients réfractaires aux traitements immunosuppresseurs et ne répondant qu'à des doses élevées de corticoïdes, particulièrement dans des formes caractérisées par une atteinte vasculaire inflammatoire prédominante (glomérulonéphrite extra-capillaire, hémorragie alvéolaire) et des ANCA anti-MPO (avis d'experts).

En traitement d'induction de la rémission, le choix entre rituximab et un autre immunosuppresseur doit-il être laissé à l'appréciation du clinicien ?

Le rituximab n'ayant pas montré sa supériorité sur le cyclophosphamide dans deux essais thérapeutiques contrôlés randomisés [2,3], le choix du traitement est laissé à l'appréciation du clinicien lorsque les malades sont pris en charge pour une première poussée de la maladie. Celui-ci doit prendre sa décision en fonction des antécédents du patient, des facteurs de morbidité préexistants, de la maladie à traiter, et de l'opinion du patient (consensus d'experts). Dans le sous-groupe de patients pris en charge pour le traitement d'une rechute (« rechuteurs »), une seule étude a montré [2] que le rituximab était plus efficace que le cyclophosphamide pour obtenir une nouvelle rémission. Dans cette étude [2], il n'était pas précisé si

Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG)

les patients en rechute avaient été préalablement traités par un immunosuppresseur conventionnel, éventualité qui nous a paru probable. Le groupe d'experts recommande donc de choisir le rituximab et non pas le cyclophosphamide lorsque le malade doit être traité pour une rechute de GPA ou de PAM ayant déjà reçu un immunosuppresseur conventionnel (niveau 2).

Le rituximab, en traitement d'induction de la rémission, permet-il une épargne de corticoïdes ?

Les immunosuppresseurs sont souvent prescrits pour diminuer la dose des corticoïdes qui leur est associée. Dans les VAA, aucune étude n'a permis de démontrer qu'un traitement adjuvant à la corticothérapie, que ce soit un immunosuppresseur conventionnel ou le rituximab, permette d'épargner les corticoïdes. Le schéma de décroissance des corticoïdes ne doit donc pas être différent que le malade soit traité par rituximab ou par un immunosuppresseur conventionnel.

Le rituximab doit-il être systématiquement prescrit, à la place du cyclophosphamide, chez les femmes en âge de procréer ?

Les données concernant la fertilité et les mesures de protection ovarienne sont limitées au cours des VAA [19]. Les études les mieux documentées ont été réalisées dans le lupus systémique [7] où il a été montré que la stérilité était fonction de la dose totale de cyclophosphamide administrée mais aussi de l'âge de la patiente au moment du traitement. Aucun seuil d'induction de stérilité ne peut toutefois être établi. L'insuffisance ovarienne est rare chez les patientes de moins de 30 ans recevant une dose cumulée de moins de 10 g de cyclophosphamide, mais très forte au-delà de cette dose, et après 30 ans.

Le groupe d'experts recommande, en dehors des situations où le rituximab n'est pas indiqué (décrites plus haut), d'expliquer à chaque patiente en âge de procréer, les risques et avantages respectifs de chacun des médicaments pouvant être administrés en traitement des VAA. La décision thérapeutique doit être inscrite dans le dossier médical de la patiente. Le groupe d'experts considère que le rituximab doit être privilégié chez les femmes en période d'activité génitale, notamment lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans. Conformément à l'AMM, une contraception dans l'année qui suit l'administration du rituximab est recommandée, en l'absence de données sur l'effet prolongé du rituximab sur la descendance.

Le rituximab doit-il être préféré au cyclophosphamide chez les sujets âgés de plus de 65 ans ?

Aucune donnée de la littérature ne permet de préférer le rituximab au cyclophosphamide dans cette population. Une étude randomisée évaluant le rituximab en adjonction à la fludarabine et au cyclophosphamide dans la leucémie lymphoïde chronique montrait une augmentation significative du nombre d'effets indésirables de grade III ou IV chez les patients de plus de 65 ans (76% contre 67%, $p = 0,009$) [20]. Cette

différence portait sur la toxicité hématologique. Néanmoins, le pourcentage d'infections était identique dans les 2 groupes (19%). Dans les VAA, quel que soit le traitement choisi, le risque infectieux est plus élevé chez les sujets âgés de plus de 65 ans recevant une forte corticothérapie et un immunosuppresseur conventionnel [21]. Il n'y a donc pas aujourd'hui de justification à privilégier le rituximab chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Faut-il moduler la prescription initiale de rituximab en fonction de l'expression phénotypique de la maladie et, en particulier, dans les formes à prédominance granulomateuse ?

Malgré des données contradictoires [9,18,22–24], certaines formes de GPA semblent répondre incomplètement au rituximab (niveau 4): tumeur orbitaire, pathologie naso-sinusienne et autres atteintes ORL, sténoses trachéales et bronchiques, pachyméningites. Dans ces formes, un traitement par cyclophosphamide ou méthotrexate paraît préférable, au moins pour une première ligne thérapeutique (consensus d'experts).

Il est à noter que la granulomatose nodulaire pulmonaire répond habituellement au rituximab en 3 à 4 mois.

Un traitement combinant immunosuppresseur conventionnel et rituximab peut-il être proposé ?

La seule étude contrôlée [3] dans laquelle les patients ont reçu une association de corticoïdes, cyclophosphamide et rituximab au début du traitement vs corticoïdes et cyclophosphamide a montré l'absence de supériorité thérapeutique d'un bras par rapport à l'autre. Dans les deux bras, le nombre d'infections était élevé (36% dans le bras rituximab et 27% sous cyclophosphamide). Il n'y a donc pas, d'après ces données, de justification à associer les traitements. Le rapport bénéfices/risques d'une association d'immunosuppresseur et de rituximab, à des doses moindres que celles habituellement prescrites, n'a pas été étudié, notamment avec les immunosuppresseurs prescrits habituellement dans les vascularites : méthotrexate, azathioprine... Le groupe d'experts n'exclut pas l'option d'une association de rituximab et d'immunosuppresseur conventionnel chez les malades ne répondant (ou répondant de façon incomplète) ni aux immunosuppresseurs, ni au rituximab utilisés seuls.

Une association d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) et de rituximab doit-elle être recommandée ?

Association d'IgIV à dose immunomodulatrice et de rituximab

L'association d'immunoglobulines par voie intraveineuse à dose immunomodulatrice (2 g/kg/cure) et de rituximab peut être discutée dans des VAA réfractaires aux traitements usuellement prescrits mais, en l'absence de travaux scientifiques évaluant cette association, le groupe d'experts ne peut la recommander.

Immunoglobulines à dose substitutive

Le rituximab induit une diminution du taux de gammaglobulines sériques et, en particulier, des IgM. Un traitement préalable par corticoïdes et immunosuppresseur(s) majore cette baisse. Aucune étude n'a étudié la baisse des immunoglobulines comme facteur de risque infectieux chez les patients atteints de VAA, traités par rituximab. Néanmoins, par analogie avec la polyarthrite rhumatoïde, la baisse profonde et durable des immunoglobulines pourrait favoriser la survenue d'infections [25]. En phase d'induction de la rémission, le risque infectieux est, *a priori*, moindre puisque le patient n'a pas d'immunosuppression iatrogène préalable. Au long cours, un taux d'immunoglobulines bas de façon prolongée [26,27] pourrait favoriser la survenue d'infections.

Le groupe d'expert ne recommande pas de prescrire systématiquement les immunoglobulines, à dose substitutive. Les préconisations établies pour traiter les déficits immunitaires secondaires, établies pour les patients atteints de myélome multiple [28] et d'hémopathies lymphoïdes chroniques [29] ou d'autres déficits immunitaires secondaires, doivent être suivies. Les indications et la posologie en cas de déficit immunitaire sont les suivantes : 200 à 400 mg/kg/perfusion toutes les trois semaines lorsqu'il existe une baisse importante de la concentration des immunoglobulines polyclonales (IgG polyclonales < 5 g/L) et/ou que plusieurs accidents infectieux graves surviennent malgré un traitement antibiotique bien conduit.

La dose de rituximab permettant d'obtenir la rémission doit-elle être celle utilisée dans les lymphomes (375 mg/m²/semaine × 4 semaines) ?

La dose de 375 mg/m²/semaine × 4 semaines a été établie pour traiter les lymphomes. C'est ce schéma qui a été évalué dans l'essai randomisé faisant référence [2]. Nous recommandons donc ce schéma de traitement (niveau 1). Dans plusieurs études rétrospectives [18,23,24,26], un schéma d'administration de 1 g à j1 et j15 a été utilisé sans événement indésirable particulier, ni évidente infériorité. Ce schéma pourrait être utilisé mais son efficacité n'a pas été évaluée dans les VAA (niveau 4). La dose de rituximab ne doit pas être adaptée à la fonction rénale.

Traitement d'entretien

Peut-on prescrire le rituximab en traitement d'entretien des VAA ?

En l'état actuel des données de la littérature, il semble que le rituximab soit un traitement d'entretien qui pourrait être prescrit dans les VAA, en se fondant sur les résultats d'études rétrospectives [26,30] (niveau 4).

Le rituximab en traitement d'entretien des vascularites fait l'objet de protocoles thérapeutiques prospectifs, visant à établir : 1^{er} son indication, 2^e son mode optimal d'administration, 3^e la durée du traitement. Un premier essai thérapeutique

contrôlé, randomisé, prospectif (MAINRITSAN, NCT NCT00748644), comparant la dose de 500 mg de rituximab tous les 6 mois durant 18 mois vs l'azathioprine, prescrite à la dose de 2 mg/kg/jour, durant 22 mois est en cours d'analyse. Les résultats préliminaires montrent une réduction franche des rechutes dans le bras rituximab [31].

Quelle durée de traitement d'entretien recommander ?

La durée optimale de traitement des VAA n'est pas établie. La durée totale de traitement des VAA est de 18 mois à 2 ans, par analogie avec le résultat des essais thérapeutiques évaluant les immunosuppresseurs (avis d'experts). Il a été récemment démontré, dans un essai prospectif incluant 126 patients atteints de AAV avec ANCA anti-PR3 et comparant 2 et 4 ans d'immunosuppression par azathioprine dans le sous-groupe de patients étant toujours porteurs de c-ANCA au moment de la rémission (44 patients), que la prolongation du traitement immunosuppresseur au-delà de 2 ans ne permet pas de réduire significativement le risque de rechute [32]. Un autre essai ayant un schéma identique est en cours d'analyse (REMAIN).

Mesures générales

Quelle surveillance biologique doit-on recommander ?

Une neutropénie tardive sous rituximab est survenue chez 3% des patients inclus dans l'étude RAVE [2] et chez 8% de ceux atteints de lymphomes [33]. Le groupe d'expert recommande un rythme de surveillance au moins trimestriel de l'hémogramme. En cas de neutropénie, une fois sa correction obtenue, spontanément ou avec injection de facteurs de croissance, il est recommandé de ne pas faire de nouvelle injection de rituximab (niveau 4). Dans d'exceptionnelles situations (forme sévère de vascularite ne répondant qu'au rituximab), la reprise des perfusions de rituximab pourrait être discutée après avoir informé le malade des risques encourus et en surveillant rigoureusement l'hémogramme.

La surveillance du taux des gammaglobulines pourrait permettre d'identifier une population à risque accru d'infection. Il est recommandé de réaliser une électrophorèse des protéines avant la première perfusion de rituximab, particulièrement chez les patients ayant préalablement reçu une ou plusieurs lignes d'immunosuppresseurs et avant chaque perfusion d'entretien de rituximab, complétée éventuellement par un dosage pondéral des immunoglobulines polyclonales (consensus d'experts).

La valeur prédictive de la re-positivation ou de la persistance des ANCA ou des lymphocytes B (CD19⁺) pour prédire la rechute est controversée [18,26,34]. Ces paramètres ne sont pas actuellement pris en compte pour prendre des décisions thérapeutiques chez des patients atteints de VAA. Leur intérêt doit être évalué dans le cadre d'essais thérapeutiques. Une surveillance des ANCA et des CD19 avant chaque cycle de rituximab peut être effectuée mais les résultats obtenus ne doivent pas influencer la décision de traitement (avis d'experts). Un

Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG)

essai thérapeutique est en cours pour évaluer l'intérêt d'une adaptation du traitement aux mesures des ANCA et des CD19 (www.vascularites.org).

Le bilan biologique à réaliser avant la prescription du rituximab dans les VAA est le même que celui pratiqué au cours de la polyarthrite rhumatoïde : hémogramme, sérologies des hépatites B et C, sérologie du VIH, électrophorèse des protéines sériques, immunophénotypage lymphocytaire (CD19, CD3, CD4).

Après arrêt du rituximab, durant quelle période faut-il recommander la surveillance biologique et immunologique des patients ?

L'action du rituximab est prolongée et variable d'un patient à l'autre. La surveillance clinique, biologique et immunologique doit être longue, au moins 2 ans, pour détecter les complications tardives du rituximab et encore plus prolongée pour détecter les rechutes des VAA (5 à 10 ans). Le suivi au long cours des malades ayant reçu du rituximab montre en effet que la déplétion lymphocytaire B et la baisse des immunoglobulines sériques peut être, chez certains patients, d'au moins 2 ans. La baisse des immunoglobulines est également favorisée par les traitements immunosuppresseurs préalables ou associés et par une corticothérapie prolongée.

Quelles prophylaxies des infections recommander en cas de prescription de rituximab ?

Plusieurs cas de pneumocystose ont été rapportés au cours du traitement des VAA par rituximab (presque toutes les séries rétrospectives comportant plus de 50 malades rapportent un cas de pneumocystose) [9,26,30]. Un traitement par cotrimoxazole à dose préventive (400 mg/80 mg) est donc recommandé chez tous les patients (niveau 4). Sa dose doit être adaptée à la fonction rénale. En cas d'allergie au cotrimoxazole, les aérosols de pentamidine ou l'atovaquone peuvent être utilisés. Une prophylaxie des manifestations herpétiques ou du zona par valaciclovir n'est pas systématiquement recommandée. En cas d'herpès récurrent et invalidant, une prophylaxie de l'herpès peut néanmoins être proposée.

Un premier cas de leucoencéphalite multifocale progressive a été rapporté chez une patiente atteinte de VAA traitée par rituximab (non publié). La patiente avait d'autres causes d'immunosuppression. Des observations de leucoencéphalite ont été aussi rapportées au cours du lupus, de la polyarthrite rhumatoïde et de vascularite cryoglobulinémique [35]. Nous recommandons de pratiquer une IRM cérébrale et une ponction lombaire avec recherche du JC virus par PCR, chez tout patient ayant des troubles cognitifs ou tout symptôme neurologique inexplicable.

Les patients ayant une sérologie positive pour l'hépatite B ou pour le VIH ont une contre-indication théorique au traitement. Néanmoins, celui-ci est possible mais doit être mené en concertation avec un spécialiste de ces infections (infectiolo-

gue, hépatologue, virologue). Des recommandations de traitement ont été proposées pour l'infection par le VHB chez des malades recevant des immunosuppresseurs [36-38]. Chez les patients porteurs de l'antigène HBs ou ayant une charge virale positive (> 2000 UI/mL), un traitement antiviral préemptif par ténofovir ou entécavir débutant le jour du traitement par rituximab est recommandé. Chez les patients ayant un profil sérologique anti-HBc positif-antigène HBs négatif (quel que soit le résultat de l'anticorps anti-HBs) avec une charge virale négative, le traitement antiviral préemptif n'est pas nécessaire sous réserve d'une surveillance biologique des transaminases et de la charge virale tous les 1 à 3 mois. Si cette surveillance risque de ne pas pouvoir être assurée, un traitement préemptif est recommandé.

Il n'a pas été démontré que le rituximab aggrave une infection par le VHC [39,40]. Ce traitement a été utilisé dans les cryoglobulinémies associées au VHC sans aggravation de la fonction hépatique. Il pourrait donc être utilisé avec une surveillance hépatologique rapprochée.

En cas d'infection par le VIH, les seuls essais thérapeutiques portent sur le traitement des lymphomes B par le rituximab. L'association du rituximab à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a été évaluée dans deux essais dont les résultats étaient discordants : le premier a montré des résultats satisfaisants chez les patients ayant des $CD4 > 200$ mm^3 et des facteurs de bon pronostic, mais insuffisants chez les patients ayant des critères de mauvais pronostic [41]. Le second essai ne montrait pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 $CD4/mm^3$ [42]. Au cours des vascularites, nous ne recommandons donc pas l'utilisation du rituximab chez les patients infectés par le VIH et notamment tant que les $CD4 +$ sont $< 50/mm^3$.

Quelles mesures adopter en cas de toxidermie et en cas de pneumopathie induite par le rituximab ?

Chez les patients atteints de maladies auto-immunes, des réactions cutanées sévères, telles qu'un syndrome de Lyell ou une nécrolyse épidermique toxique et un syndrome de Stevens-Johnson, dont certaines à l'issue fatale, ont été rapportées. Le rituximab doit alors être définitivement arrêté (recommandations de l'ANSM/Direct Healthcare Professional Communication du laboratoire Roche).

Plusieurs complications pulmonaires ont été rapportées, les plus fréquentes étant les pneumopathies organisées et les pneumopathies interstitielles non spécifiques, mais aussi des pneumopathies interstitielles usuelles, des dégâts alvéolaires diffus et des pneumopathies alvéolaires. Ces complications pulmonaires peuvent être très précoces, quelques heures après la première cure mais peuvent survenir jusqu'à 8 semaines après la dernière cure. Elles peuvent être fatales avec des cas de syndrome de détresse respiratoire aigu. En cas d'atteinte

pulmonaire, une corticothérapie doit être instituée sans délai [43]. Des réintroductions de rituximab, non suivies de rechute pulmonaire, ont été observées. Le groupe d'experts ne recommande cependant pas la réintroduction du rituximab.

Quelle stratégie vaccinale faut-il adopter ?

La capacité des patients traités par rituximab à développer des anticorps protecteurs est faible [44,45]. Il est donc souhaitable que les patients devant recevoir le rituximab soient, lorsque c'est possible, vaccinés avant traitement. Il est recommandé de mettre à jour le calendrier vaccinal dès que possible, si possible 3 semaines avant la première perfusion de rituximab. La vaccination antigrippale est recommandée tous les ans. La fréquence des infections pulmonaires rend nécessaire la vaccination anti-pneumococcique dont le schéma a été récemment modifié [46]: si le patient n'a pas été préalablement vacciné, ou l'a été depuis plus de 3 ans, la recommandation est de faire une injection de vaccin conjugué 13-valent (Prévenar 13) suivie, au moins 8 semaines plus tard, d'une dose du vaccin non conjugué (Pneumo 23). Lorsque le traitement de la vascularite doit être rapidement débuté, ce schéma vaccinal ne peut pas être réalisé. Nous recommandons cependant la vaccination anti-pneumococcique, même si son efficacité est incertaine (consensus d'experts).

Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients traités par rituximab, seul ou combiné à une corticothérapie et/ou à des immunosuppresseurs conventionnels.

Tous les vaccins inactivés peuvent être administrés. Chez les patients ayant une déplétion lymphocytaire B persistante [47–51], les résultats de la vaccination étant décevants, il faut

penser à vacciner l'entourage des patients afin de limiter le risque de contamination. Les patients ayant été vaccinés avant traitement par rituximab ont une meilleure réponse vaccinale que ceux qui n'avaient pas été préalablement vaccinés [50]. La réponse vaccinale est partiellement restaurée après 6 à 10 mois [49,50], ce qui suggère que les vaccins sous traitements doivent de préférence être faits à distance de la perfusion précédente. La tolérance vaccinale sous rituximab est a priori satisfaisante chez les patients ayant une VAA.

Commentaires

Les recommandations présentées ici sont le fruit des réflexions d'un groupe de médecins, membres du groupe, ayant l'expérience de la prise en charge des vascularites et concernés par l'amélioration des stratégies thérapeutiques.

Ce travail s'est déroulé en plusieurs parties : revue de la littérature et réponses aux questions exposées ci-dessus, réunion de synthèse, rédaction d'une première version des recommandations qui a été communiquée à tous les membres du groupe et enfin modification des recommandations après plusieurs concertations auprès des experts du groupe.

Les recommandations que nous émettons sont le reflet de l'analyse de la littérature, des résultats d'essais thérapeutiques et de l'opinion d'experts lorsque aucune donnée pertinente n'était trouvée dans la littérature. Elles seront soumises à modifications en fonction de l'évolution des connaissances dans le domaine et de l'accumulation des expériences.

References

- [1] Guillevin L. Comment traiter une vascularite nécrosante ? Presse Med 2012;41:1024-30.
- [2] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-32.
- [3] Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363:211-20.
- [4] Charles P, Guillevin L. Rituximab for ANCA-associated vasculitides: the French experience. Presse Med 2013;42:534-6.
- [5] Charles P, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugno G, Decaux O *et al.* Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides. A multicenter retrospective study on 80 patients. Rheumatology (Oxford) 2013 [In press].
- [6] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.
- [7] Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1993;119:366-9.
- [8] Procédure Nationale de Soins : vascularites. http://www.has-santefr/portail/jcms/c_1340879/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds. 2009.
- [9] Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B *et al.* Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. Ann Rheum Dis 2012;71:327-33.
- [10] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore) 2011;90:19-27.
- [11] Dnvik KK, Omdal R. Churg–Strauss syndrome treated successfully with rituximab. Rheumatol Int 2011;31:89-91.
- [12] Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg–Strauss syndrome with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2011;26:2865-71.
- [13] Saech J, Owczarzyk K, Rosgen S, Petereit H, Hallek M *et al.* Successful use of rituximab in a patient with Churg–Strauss syndrome and refractory central nervous system involvement. Ann Rheum Dis 2010;69:1254-5.
- [14] Roccatello D, Baldovino S, Alpa M, Rossi D, Napoli F, Naretto C *et al.* Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. Clin Exp Rheumatol 2008;26:S67-71.
- [15] Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, Gaskin G, Jones RB, Jayne D *et al.* Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg–Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. Rheumatology (Oxford) 2008;47:1104-5.
- [16] Koukoulaki M, Smith KGC, Jayne DRW. Rituximab in Churg–Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:557-9.
- [17] Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg–Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:1116-7.
- [18] Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC *et al.* A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2009;60:2156-68.
- [19] Henes JC, Henes M, von Wolff M, Schmalzing M, Kötter I, Lawrenz B. Fertility preservation in women with vasculitis: experiences from the FertiPROTEKT network. Clin Exp Rheumatol 2012;30:S53-6.
- [20] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164-74.
- [21] Mouthon L, Le Toumelin P, André MH, Gayraud M, Casassus P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and Churg–Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. Medicine (Baltimore) 2002;81:27-40.
- [22] Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nolle B, Holl-Ulrich K *et al.* Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. Ann Rheum Dis 2006;65:853-8.
- [23] Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 2009;60:1540-7.
- [24] Martinez Del Pero M, Chaudhry A, Jones RB, Sivasothy P, Jani P, Jayne D. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. Clin Otolaryngol 2009;34:328-35.
- [25] Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B *et al.* Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the Autoimmunity and Rituximab Registry. Arthritis Rheum 2010;62:2625-32.
- [26] Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR *et al.* Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. Arthritis Rheum 2012;64:3770-8.
- [27] Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D *et al.* Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-Associated Vasculitides. PLoS One 2012;7:e37626.
- [28] Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. Lancet 1994;343:1059-63.
- [29] Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. N Engl J Med 1988;319:902-7.
- [30] Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A *et al.* Rituximab for maintaining remission in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2012;64:3760-9.
- [31] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P *et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. A prospective study in 117 patients. Presse Med 2013;42:679.
- [32] de Joode AAE, Sanders JS, Cohen Tervaert JW, Stegeman CA. Randomized clinical trial of extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed positive PR3-ANCA vasculitis patients at high-risk for disease relapse. Presse Med 2013;42:680.
- [33] McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME *et al.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients responds to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825-33.
- [34] Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements falling on remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis – a meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2012;51:100-9.
- [35] Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. Arthritis Rheum 2012;64:3043-51.
- [36] Barclay S, Pol S, Mutimer D, Benhamou Y, Mills PR, Hayes PC *et al.* The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting. J Clin Virol 2008;41:243-54.
- [37] Terrier B, Pol S, Thibault V, Gottenberg JE, Cacoub P. Management of the risk of hepatitis B virus reactivation in patients

- receiving immunosuppressive and immunomodulatory agents in internal medicine: data from the REACT-B survey and proposal for a management algorithm. *Rev Med Interne* 2012;33:4-12.
- [38] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
- [39] Petrarca A, Rigacci L, Caini P, Colagrande S, Romagnoli P, Vizzutti F *et al.* Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease. *Blood* 2010;116:335-42.
- [40] Terrier B, Saadoun D, Sene D, Sellam J, Pérard L, Coppéré B *et al.* Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term follow-up study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:2531-40.
- [41] Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F *et al.* Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4123-8.
- [42] Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A *et al.* Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005;106:1538-43.
- [43] Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2010;35:681-7.
- [44] Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J *et al.* Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:695-700.
- [45] Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, Goulet M, Pagnoux C, Le Guern V *et al.* Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 H1N1 pandemic influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S83-9.
- [46] Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Rapport du 12 juillet 2012; 2012, (Available at: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=322>).
- [47] Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I *et al.* Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:937-41.
- [48] Gelinck LBS, Teng YKO, Rimmelzwaan GF, Van den Bemt BJ, Kroon FP, Van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1402-3.
- [49] Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M *et al.* Vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmune Review* 2011;10:341-52.
- [50] Van Assen S, Holvast A, Tipper CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE *et al.* Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:75-81.
- [51] Bingham3rd CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C *et al.* Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64-74.