



HAL
open science

Risque infectieux associé au traitement d'entretien de vascularite à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles : une étude rétrospective de 89 patients

Martin Gérard

► To cite this version:

Martin Gérard. Risque infectieux associé au traitement d'entretien de vascularite à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles : une étude rétrospective de 89 patients. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03332312

HAL Id: dumas-03332312

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03332312v1>

Submitted on 2 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 28 avril 2021

par

M. Martin GERARD

Né le 11/10/1990 à Montargis (45)

TITRE DE LA THÈSE :

Risque infectieux associé au traitement d'entretien de vascularite à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles : une étude rétrospective de 89 patients

Président : Monsieur le Professeur AOUBA Achille

Membres : Monsieur le Professeur du CHEYRON Damien

Monsieur le Professeur LOBBEDEVZ Thierry

Monsieur le Docteur DESHAYES Samuel

Directeur de thèse : Docteur DESHAYES Samuel

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile

M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M. DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale

Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

Monsieur le Professeur Achille AOUBA, vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Pour m'avoir accompagné et soutenu durant ces 5 années d'internat, pour votre implication dans ma formation de médecin, pour votre aide dans la réalisation de mes travaux universitaires et pour votre écoute dans mes choix d'orientation, je vous adresse mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Damien du CHEYRON, vous m'honorez de votre présence aujourd'hui. Vous avez fait preuve d'une grande bienveillance à mon égard, en m'accueillant au sein de cette grande famille qu'est la Médecine Intensive-Réanimation, mais également tout au long de cette année passée dans votre service, et je mesure la chance d'avoir pu apprendre auprès de vous la pratique de cette exigeante spécialité. Je vous adresse mes respectueux remerciements.

Monsieur le Professeur Thierry LOBBEDEVZ, je suis honoré que vous fassiez partie de mon jury de thèse aujourd'hui. Mon stage dans votre service de néphrologie a été une étape importante dans ma formation, et plus largement dans ma vision de la pratique de la médecine. Votre implication dans la formation des internes et votre bienveillance à leur égard ont mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Samuel DESHAYES, je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse. Tu as toujours été disponible et ce travail ne serait pas ce qu'il est sans ton investissement, ta rigueur et ton soutien. Je te remercie également pour tes précieux conseils et ton enseignement tout au long de ces années d'internat.

A mes co-internes et amis, avec qui nous avons toujours su profiter de bons moments ensemble malgré nos journées chargées : Nicolas (et les vagues du Cotentin yoyoyo), Claire (Flers ça soude !), Patrick (ah oui oui oui monsieur !), Martin, Ines et Claire (Les funky for ever), Luca, Anaël, Sophie, Cédric, Marine (la team des internistes avec nos babyfoot du midi) et tous mes co-internes de réanimation avec qui j'ai adoré travailler pendant un an. La médecine est un sport d'équipe et j'ai été chanceux de faire partie de la vôtre !

Au service de médecine interne, Nicolas, Gwenola, Jonathan, Hubert, et toute l'équipe paramédicale, pour votre enseignement et votre bonne humeur qui m'ont permis de profiter pleinement de ces stages avec avec vous.

Au service de réanimation, à sa super équipe médicale et paramédicale, malgré le contexte difficile, cette année passée avec vous été pleine de bonne humeur, de découverte, de challenge, d'épanouissement, et j'espère pouvoir trouver à l'avenir un service dans lequel j'irai travailler avec autant d'enthousiasme que celui-ci.

Au service de néphrologie, mes supers co-internes (Geoffrey, Eve, Emilie) et toute l'équipe médicale avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler.

Au service de réanimation d'Avranches, dont l'équipe médicale et paramédicale m'ont permis de profiter pleinement de ce stage très formateur !

Au Canodevil, pour nos répétitions du mercredi soir et pour m'avoir laissé chanter faux sur Offspring à chaque fois! Bertrand, merci d'avoir été là du début à la fin de cet internat.

A la team tourangelle de médecine, Doud, Jerem, Thotho, Bux, Charlotte, Soraya, Cadet, Pimon, Raymond, Marie, Humphrey, Guitou, Philou, Max, et tous ceux que je ne cite pas !

A l'équipe des vieux !

A ma famille, dont je suis si fier, à mes parents, pour m'avoir toujours soutenu et accompagné durant toutes ces années de médecine, aux frangins, Quentin, Lucas, Rémi.

A Anaïs, pour ta patience et ton soutien depuis le début de ces années de médecine. Pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir toujours épaulé. Pour tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour, je n'aurais rien réussi sans toi. Et pour cette nouvelle aventure qui nous attend à Lille, ensemble, enfin !

Abréviations

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AZA : azathioprine

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BVAS : birmingham vasculitis activity score

CH50 : complément hémolytique 50%

CTC : corticoïde

CRP : protéine C réactive

CTCAE : common terminology criteria for adverse events

CYC : cyclophosphamide

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

EULAR : european league against rheumatism

FFS : five factor score

GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite

GPA : granulomatose avec polyangéite

Ig : immunoglobulines polyvalentes

IMC : indice de masse corporelle

MMF : mycophénolate mofétil

MPO : myéloperoxydase

MTX : méthotrexate

ORL : Oto-Rhino-Laryngé

PAM : polyangéite microscopique

PR3 : protéinase 3

RTX : rituximab

SARS CoV2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

VAA : vascularite associée aux ANCA

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

I. Introduction	1
A. Définition	1
B. Epidémiologie, diagnostic et pronostic	1
C. Traitement des vascularites associées aux ANCA	2
D. Risque infectieux dans les vascularites associées aux ANCA	2
1. Prévention des effets indésirables	3
2. Facteurs de risque d'infection	4
II. Méthodes	5
A. Conception de l'étude et population étudiée	5
B. Collecte des données	5
C. Traitement	6
D. Définitions	6
E. Analyses statistiques	7
F. Éthique	8
III. Résultats	8
A. Population totale	8
B. Population des groupes AZA et RTX	14
C. Infections sévères	15
D. Infections toutes sévérités confondues	16
E. Facteur de risque	19
IV. Discussion	27
A. Principaux résultats de l'étude	27
B. Survie sans infection sévère	28
C. Caractéristiques des infections sévères	28
D. Infections toutes sévérités confondues	29
E. Facteurs de risque d'infections	29
F. Infections peu sévères	32
G. Traitement des vascularites associées aux ANCA dans le contexte de pandémie à SARS CoV2	32
H. Risque d'infection sévère précoce	33
I. Limites et points forts de l'étude	33
V. Conclusion	34
Bibliographie	35

Liste des figures

Figure 1: Diagramme de flux	9
Figure 2 : Courbe de survie sans infections sévères.....	16
Figure 3: Courbe de survie sans infection toutes sévérités confondues	17

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des patients nouvellement diagnostiqués pour une vascularite associée aux ANCA et traités par cyclophosphamide en induction.....	10
Tableau 2: Paramètres biologiques au diagnostic des patients recevant un traitement d'entretien par azathioprine ou rituximab pour une vascularite associée aux ANCA	13
Tableau 3: Caractéristiques des infections des patients traités par azathioprine ou rituximab en traitement d'entretien d'une vascularite associée aux ANCA après un traitement d'induction par cyclophosphamide.....	18
Tableau 4: Analyse de Cox des facteurs de risque d'infection sévère	20
Tableau 5: Analyse de Cox des facteurs de risque d'infection toutes sévérités confondues ...	23

I. Introduction

A. Définition

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont un groupe hétérogène de maladies auto-immunes caractérisées par une atteinte inflammatoire des petits et moyens vaisseaux. L'atteinte peut être localisée ou systémique, en affectant différents organes, et l'association à la présence d'ANCA est fréquente. Selon la classification de Chapel Hill révisée de 2012, le groupe des vascularites associées aux ANCA (VAA) comprend la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) [1].

B. Epidémiologie, diagnostic et pronostic

Il s'agit de maladies rares, avec une incidence en Europe comprise entre 2 et 23,1 par million d'habitants et par an avec un gradient Nord-Sud [2–7]. En France, la prévalence est de 90,3 par million d'habitants, et elle est plus élevée dans la population caucasienne [8].

Le diagnostic de VAA repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et/ou histologiques. La documentation histologique reste la principale méthode diagnostique, mais devant un tableau clinique évocateur, la présence d'ANCA peut être suffisamment spécifique pour retenir le diagnostic. Les fréquences de positivité des ANCA sont respectivement de 90-95%, 60-90% et 30-50% dans la GPA, la PAM et la GEPA, avec pour la GPA une majorité d'ANCA dirigés contre la protéinase 3 (PR3), et pour la PAM et la GEPA une majorité d'ANCA dirigés contre la myéloperoxydase (MPO) [9,10].

Les VAA évoluent par poussée avec de possibles rechutes et sont responsables d'une morbi-mortalité importante, notamment en cas de rechutes [11–14]. La mortalité est liée aux atteintes d'organe, notamment le rein et le poumon. Les rechutes sont plus fréquentes chez les patients avec GPA et notamment chez les patients avec portage nasal chronique de *Staphylococcus aureus*, anticorps anti-PR3, atteinte pulmonaire, atteinte cardiaque initiale, absence d'atteinte rénale ou, plus récemment décrit, en cas d'élévation de la calprotectine sérique au cours du suivi [8,15–19]. Des scores pronostiques comme le Five Factor Score ont été développés pour identifier les patients les plus à risque de décès justifiant d'une prise en charge thérapeutique agressive [20,21].

C. Traitement des vascularites associées aux ANCA

Actuellement, pour les patients les plus graves, le traitement d'induction recommandé associe des corticoïdes à forte dose et un immunosuppresseur, suivi d'un traitement d'entretien afin de limiter les rechutes [22,23].

L'utilisation du cyclophosphamide (CYC), un agent cytotoxique, a considérablement amélioré le devenir des patients atteints de VAA, avec des taux de survie à un an passant de 18% dans les années 70 à 90% aujourd'hui [24,25]. Plus récemment, il a été démontré que le rituximab (RTX), un anticorps monoclonal anti-CD20, était une alternative efficace et sûre au CYC comme traitement d'induction [26,27].

Le traitement d'entretien repose sur un traitement immunosuppresseur, comme l'azathioprine (AZA) ou le méthotrexate (MTX), et plus récemment le RTX [22,23,28–30]. L'AZA et le MTX semblent avoir une efficacité similaire, avec des taux de rechutes d'environ 30 à 40% à 24 mois. Ces taux de rechutes sont nettement supérieurs à ceux retrouvés chez les patients traités par RTX, qui sont de l'ordre de 10% à 24 mois [29,31]. L'étude MAINRITSAN 3, qui a inclus les patients non rechuteurs au terme des 28 mois de suivi de l'étude MAINRITSAN 2, a montré qu'une poursuite du RTX au long cours permettait de maintenir des taux de rémission sans rechute de l'ordre de 96% à 56 mois [32].

D. Risque infectieux dans les vascularites associées aux ANCA

Ces traitements d'induction et d'entretien de la rémission dans les VAA sont pourvoyeurs d'une toxicité non négligeable. Ils sont notamment responsables d'évènements indésirables potentiellement graves comme des néoplasies ou des infections. Ainsi, près de la moitié des décès dans la première année suivant le diagnostic de VAA sont liés aux infections [11,12].

Les complications infectieuses impactent le pronostic des patients atteints de VAA, notamment en cas d'infection précoce survenant au cours du traitement d'induction [11,12,33–35]. La survenue d'infections plus tardives, au cours du traitement d'entretien, est également bien décrite dans la littérature [36–38]. Dans l'étude MAINRITSAN, 19,3% des patients traités par RTX et 13,8% des patients traités par AZA ont fait une infection sévère dans les 28 mois suivant la rémission, sans différence significative entre les deux groupes [31]. Dans cette étude, 20% des patients avaient fait une rechute et avaient donc reçu des doses cumulées plus importantes d'immunosuppresseurs, sans qu'il ne soit précisé si ces patients étaient plus à risque de faire des infections sévères.

Dans l'étude MAINRITSAN 3, 12% des patients ont présenté une infection sévère tardive après 28 mois de suivi sous RTX contre 9% dans le groupe placebo, sans différence significative entre les deux groupes [32]. L'objectif principal de ces études n'était pas de comparer le taux d'infection entre les deux groupes, et les facteurs de risque d'infections sévères ne sont donc pas détaillés. Il est donc difficile de tirer des conclusions claires à partir de ces études.

Afin de limiter la toxicité de ces traitements, des stratégies de limitation d'exposition aux immunosuppresseurs et des stratégies préventives ont été mises en place.

1. Prévention des effets indésirables

Les patients ayant une forme mineure de leur vascularite et hors GPA peuvent être traités par corticothérapie seule, de même que les patients ayant une atteinte rénale fibrotique avec un pronostic péjoratif de récupération pour lesquels un traitement immunosuppresseur ne permettrait pas de récupération [39].

La réduction de la dose cumulée de CYC, en préférant une administration intraveineuse par boli plutôt qu'une administration quotidienne *per os*, et l'adaptation des posologies de CYC en fonction de l'âge et de la fonction rénale ont permis de limiter la toxicité de ce traitement [40–44]. L'étude CORTAGE a montré qu'une dose réduite de CYC et de corticoïdes chez les patients âgés de plus de 65 ans permettait de diminuer les effets indésirables liés aux traitements tout en maintenant un taux de réponse comparable au traitement conventionnel [45]. Toujours dans cette optique, l'utilisation d'immunosuppresseurs moins toxiques que le CYC en entretien, comme le RTX, l'AZA, le mycophénolate mofétil (MMF) ou le MTX, ont été préférés [23,28–30]. L'étude ADVOCATE récemment publiée montre qu'une alternative à la corticothérapie était possible dans le traitement des VAA, en utilisant l'avacopan, un inhibiteur du récepteur au C5a. Dans cette étude, l'utilisation de l'avacopan était non inférieure à la corticothérapie pour l'obtention de la rémission de la VAA et l'incidence d'évènements indésirables était moins importante dans le groupe avacopan par rapport à une corticothérapie mais sans différence significative [46].

L'European League Against Rheumatism (EULAR) recommande ainsi plusieurs mesures afin de limiter le risque infectieux: traiter les patients recevant un traitement d'induction avec du triméthoprime-sulfaméthoxazole afin de prévenir les infections à *Pneumocystis jirovecii*; mettre à jour les vaccinations obligatoires et vacciner contre la grippe mais également contre le

pneumocoque; doser le taux d'immunoglobulines afin d'envisager une immunothérapie substitutive en cas d'antécédent infectieux; diminuer rapidement la dose de corticoïdes [22].

De récentes études semblent montrer une diminution de l'impact des infections sur la mortalité, probablement du fait de la généralisation des stratégies de limitation des doses d'immunosuppresseurs et des stratégies de prévention [47].

Il faut également noter que la survenue d'une infection, même non sévère, peut constituer un facteur de risque d'infection grave, de rechute ou de décès [33].

2. Facteurs de risque d'infection

Afin de personnaliser la prise en charge prophylactique anti-infectieuse, plusieurs facteurs de risque d'infection ont été décrits mais ceux-ci divergent d'une étude à une autre. On peut notamment citer l'âge, l'atteinte rénale ou pulmonaire, le taux d'immunoglobulines et de lymphocytes au diagnostic ou la survenue d'une hypogammaglobulinémie et d'une lymphopénie au cours du suivi, l'antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de tabagisme, la dose cumulée de corticoïdes et de CYC, l'absence de prophylaxie par triméthoprim-sulfaméthoxazole ou le nombre d'infections au cours du suivi [33,34,36,48–51].

De nombreux paramètres rendent difficile l'analyse des facteurs de risque d'infections chez les patients atteints de VAA. Les traitements d'induction ne sont pas toujours les mêmes, certaines cohortes comprennent à la fois des patients naïfs de traitement immunosuppresseur ou des patients rechuteurs avec une exposition différente aux traitements immunosuppresseurs en matière de molécules et de durée. Les traitements préventifs ne sont pas toujours détaillés, de même que les doses cumulées d'immunosuppresseurs ou les facteurs de risque d'infections indépendants de la vascularite et de son traitement.

Nous avons donc voulu étudier la survenue d'infections tardives dans une cohorte homogène de patients traités en induction par CYC pour une première poussée de VAA en comparant les patients selon leur traitement d'entretien, et déterminer des facteurs de risque d'infections afin de pouvoir optimiser les stratégies préventives chez ces patients.

II. Méthodes

A. Conception de l'étude et population étudiée

Cette étude rétrospective a été menée au Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie. Nous avons sélectionné les patients avec positivité des ANCA dans la base de données du laboratoire d'immunologie ainsi que les patients ayant un diagnostic de GPA, PAM ou GEPA dans la base de données des hospitalisations, appelée "Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations" (correspondant aux codes M31.3, M31.7 et M30.1 selon la Classification Internationale des Maladies version 10). Nous avons inclus tous les adultes (≥ 18 ans) consécutifs avec un diagnostic de GPA ou de PAM qui ont reçu un traitement d'induction par CYC entre janvier 2006 et décembre 2017. Nous avons exclu les patients traités par RTX en induction afin d'avoir des populations comparables sur le traitement d'induction. Nous avons également exclu les patients atteints de GEPA car le niveau de preuve du RTX comme traitement d'entretien dans les GEPA est faible à ce jour [22,30], ainsi que les patients ANCA négatifs car ces patients semblent avoir des phénotypes et des réponses thérapeutiques différents par rapport aux patients avec positivité des ANCA [52,53]. Nous avons exclu tous les patients ayant rechuté, perdus de vue ou décédé lors des 6 premiers mois suivant l'induction afin de comparer les infections selon le traitement d'entretien.

Tous les patients ont été diagnostiqués comme atteints de VAA sur la base des critères de la conférence de consensus de Chapel Hill [1] et ont été classés comme GPA ou PAM selon l'algorithme de l'Agence européenne des médicaments [54].

B. Collecte des données

Les données suivantes ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients : caractéristiques démographiques (âge, sexe), indice de masse corporelle (IMC) défini comme le poids corporel divisé par le carré de la taille et exprimé en kg/m^2 , spécificité des ANCA par méthode immuno-enzymatique ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), type de VAA, score d'activité de la vascularite de Birmingham (BVAS) version 3 [55], Five Factor Score (FFS) 2009 [21], atteinte d'organes, traitement, date du traitement d'induction de la rémission, données biologiques au moment du diagnostic, facteurs de risque d'infections, type d'infection et gravité selon les critères de la terminologie commune pour les effets indésirables CTCAE score version 5 [56], statut vaccinal, prophylaxie primaire contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et durée du traitement par corticoïdes ≥ 5 mg d'équivalent prednisone par jour.

C. Traitement

En tant qu'étude rétrospective, le traitement était à la discrétion du praticien, mais les patients étaient généralement traités par une corticothérapie orale de 1 mg/kg/j, parfois précédée de bolus de corticostéroïde de 500 mg à 1 g pendant un à trois jours pour les cas graves. Le traitement d'induction comprenait du CYC 6 doses à 0,6 g/m² J1, J15, J29 puis 0,7 g/m² tous les 21 jours. Lorsque la VAA était encore active après 6 boli de CYC, les patients recevaient fréquemment 3 autres boli à 0,7 g/m². Dans la plupart des cas, les patients de ≥ 65 ans recevaient une dose réduite de CYC à 500 mg, et les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave, avec une créatininémie ≥ 300 $\mu\text{mol/l}$, recevaient une dose réduite de CYC à 0,5 g/m². Les patients souffrant d'une hémorragie intra-alvéolaire grave ou d'une insuffisance rénale grave pouvaient recevoir des échanges plasmatiques. Lorsque le triméthopime-sulfaméthoxazole était utilisé, celui-ci était prescrit à dose prophylactique à visée anti *Pneumocystis jirovecii*.

Le traitement d'entretien était généralement initié 1 mois après la fin du traitement d'induction par CYC. L'AZA était administré à une dose initiale comprise entre 1 et 2 mg/kg/j, pour atteindre une dose de 2 à 2.5 mg/kg/j. Le RTX était principalement administré à une posologie fixe de 500 mg à J0 et J15 puis tous les 6 mois.

D. Définitions

L'infection grave a été définie comme une infection avec un score CTCAE ≥ 3 . Lorsque l'infection n'était pas documentée, nous la considérons comme bactérienne si une antibiothérapie avait été mise en place. Le choc septique était défini par la combinaison d'une infection, de la nécessité d'utiliser des catécholamines pour maintenir une pression sanguine normale et de la présence d'une concentration de lactates artériels supérieure à 2 mmol/L ou, si le taux de lactates n'était pas disponible, lorsque le praticien considérait que le patient souffrait d'un choc septique [57]. La date d'induction était définie par le jour de la première injection de CYC. Les infections dans les 6 mois suivant l'induction sont les infections survenant entre la date d'induction et le 6^{ème} mois suivant celle-ci, et étaient considérées comme sévères en cas de score CTCAE ≥ 3 . Un antécédent d'infection était retenu si le patient avait déjà eu une infection grave (score CTCAE ≥ 3), un antécédent de tuberculose, ou une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'Hépatite C (VHC) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ont été considérés comme ayant une maladie chronique des voies urinaires les patients qui avaient des antécédents de chirurgie urologique ou de cathéter sus-pubien. Les néoplasies étaient considérées en rémission si elles n'étaient plus actives et ne recevaient plus de traitement

spécifique au diagnostic de VAA. Le syndrome néphrotique était défini comme la combinaison d'une protéinurie >3 g/j et d'une hypoalbuminémie <30 g/L. Les infections au moment du diagnostic ont été définies comme des infections documentées, ou lorsque le praticien a considéré qu'une infection ne pouvait être exclue et a introduit une antibiothérapie en conséquence, survenant dans les 24 heures suivant le début du traitement d'induction, ou survenant dans les jours précédant le traitement d'induction mais avec un traitement anti-infectieux en cours au moment de l'induction. La rémission était définie par la disparition des signes d'activité de la maladie (BVAS=0). La rechute était définie comme la réapparition de symptômes cliniques après la rémission qui nécessitait un changement de traitement.

Les patients étaient considérés comme perdus de vue s'ils étaient suivis moins de 24 mois après l'induction en l'absence d'infection, ou que le suivi au-delà des 6 premiers mois ne permettait pas de savoir si une infection était survenue.

E. Analyses statistiques

Les variables catégorielles sont exprimées sous forme de pourcentage et ont été comparées en utilisant le test du Chi² ou le test exact de Fisher selon les fréquences attendues. Les variables continues sont représentées par la médiane [quartile 1 – quartile 3] et ont été comparées en utilisant le test T et la correction de Welch en cas de variance inégale. La survie sans infection ou sans infection grave a été évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier et les taux de survie ont été comparés à l'aide du test Log-rank. Les données des patients ont été censurées au moment du décès, de la première rechute, de la transplantation rénale, du premier épisode infectieux ou à 24 mois de suivi, ou s'ils recevaient du RTX après un traitement par AZA, selon ce qui s'est produit en premier.

Les facteurs de risque d'infections ont été étudiés par des analyses de Cox en analyse univariée, puis en analyse multivariée. Une régression de Cox étape par étape selon la méthode descendante de Wald a été effectuée avec les variables associées à une valeur de $p < 0,10$ en analyse univariée et en incluant le traitement par RTX qui était une variable d'intérêt.

Le critère principal d'évaluation était de comparer la survie sans infection sévère dans les 24 mois suivant le traitement d'induction par CYC selon le traitement d'entretien de la rémission. Les critères secondaires étaient la comparaison de la survie sans infection toutes sévérités confondues dans les 24 mois suivant le traitement d'induction par CYC selon le traitement d'entretien et les facteurs de risque d'infections.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SPSS Statistics (version 22, IBM). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

F. Éthique

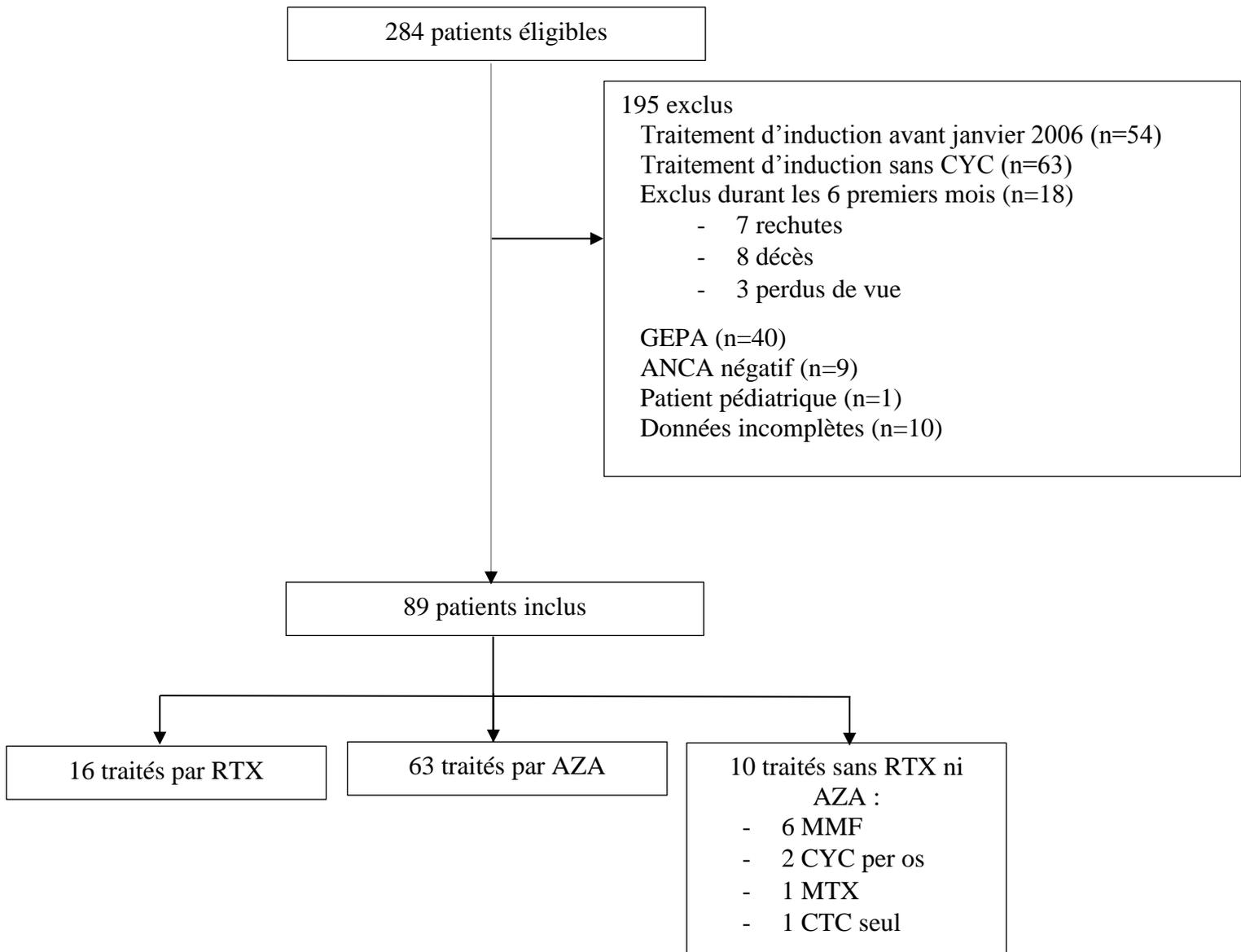
Cette étude a été menée conformément aux principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki et a reçu l'accord du Comité Local d'Éthique de la Recherche en Santé du CHU de Caen (n°ID72).

III. Résultats

A. Population totale

Dans notre recueil, 284 patients avaient une VAA. Nous avons exclu 40 patients avec une GEPA, 9 patients sans ANCA, 1 patient pédiatrique, 54 patients qui ont eu un traitement d'induction de rémission avant janvier 2006, 63 patients qui n'ont pas reçu de CYC comme traitement d'induction de rémission, 10 patients qui avaient des données incomplètes et 18 patients qui n'avaient pas un recul suffisant de 6 mois, parmi lesquels 8 sont décédés, 7 ont rechutés et 3 ont été perdus de vue. Nous avons donc inclus 89 patients (figure 1). Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 1 et le tableau 2. Parmi ces 89 patients, 16 patients ont été traités par RTX en entretien, 63 patients par AZA, 6 par MMF, 2 par CYC per os, 1 par MTX et 1 par corticoïde (CTC) en monothérapie.

Figure 1: Diagramme de flux



CYC Cyclophosphamide, *GEPA* Granulomatose éosinophilique avec polyangéite, *RTX* Rituximab, *AZA* Azathioprine, *MMF* Mycophénolate mofétil, *MTX* Méthotrexate, *CTC* Corticoïde

Tableau 1: Caractéristiques des patients nouvellement diagnostiqués pour une vascularite associée aux ANCA et traités par cyclophosphamide en induction

	Tous (N=89)	AZA (N=63)	RTX (N=16)	p
Femme, n (% F)	38 (42,7)	25 (39,7)	7 (43,8)	0,77
Age (années), médiane [Q1-Q3]	65 [52-72]	65 [54-72]	65 [53-71]	0,91
≥ 65 ans, n (%)	45 (50,6)	32 (50,8)	8 (50)	0,96
IMC (kg/m ²), médiane [Q1-Q3]*	24,9 [23,2-27,5]	25 [23,2-27,8]	25,4 [23,6-27]	0,80
Atteinte d'organe				
FFS, médiane [Q1-Q3]	2 [1-2]	2 [1-2,5]	2 [1-2]	0,67
BVAS, médiane [Q1-Q3]	18 [15-24]	19 [15-24]	18 [16-22]	0,54
GPA, n (%)	53 (59,6)	36 (57,1)	11 (68,8)	0,40
PAM, n (%)	36 (40,4)	27 (42,9)	5 (31,2)	0,40
ANCA anti-PR3, n (%)	45 (50,6)	31 (49,2)	9 (56,3)	0,62
ANCA anti-MPO, n (%)	44 (49,4)	32 (50,8)	7 (43,7)	0,62
Altération de l'état général, n (%)	73 (82)	54 (85,7)	13 (81,3)	0,71
Cutanéo-muqueuse, n (%)	20 (22,5)	15 (23,8)	3 (18,8)	1
Oculaire, n (%)	8 (9)	5 (7,9)	0 (0)	0,58
Oto-Rhino-Laryngée, n (%)	41 (46,1)	32 (50,8)	7 (43,8)	0,62
Pulmonaire, n (%)	65 (73)	46 (73)	11 (68,8)	0,76
Cardiaque, n (%)	7 (7,9)	6 (9,5)	1 (6,3)	1
Gastro-intestinale, n (%)	6 (6,7)	4 (6,3)	1 (6,3)	1
Rénale, n (%)	75 (84,3)	58 (92,1)	10 (62,5)	<0,01
Arthro-musculaire, n (%)	44 (49,4)	31 (49,2)	7 (43,8)	0,70
Neurologique, n (%)	24 (27)	17 (27)	6 (37,5)	0,54
Autres atteintes, n (%)	9 (10,1)	7 (11,1)	1 (6,3)	1
Comorbidités				
Tabagisme actif, n (%)	12 (13,5)	11 (17,5)	0 (0)	0,11
Diabète, n (%)	4 (4,5)	4 (6,3)	0 (0)	0,58
Néoplasie active, n (%)	1 (1,1)	1 (1,6)	0	1

Néoplasie en rémission, n (%)	4 (4,5)	0 (0)	2 (12,5)	0,04
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	12 (13,5)	9 (14,3)	1 (6,3)	0,68
Maladie urinaire chronique, n (%)	4 (4,5)	3 (4,8)	1 (6,3)	1
Maladie cutanée chronique, n (%)	2 (2,2)	1 (1,6)	0 (0)	1
Maladie inflammatoire chronique, n (%)	6 (6,7)	5 (7,9)	1 (6,3)	1
Insuffisance cardiaque, n (%)	7 (7,9)	5 (7,9)	2 (12,5)	0,63
Insuffisance rénale chronique, n (%)	12 (13,5)	9 (14,3)	0 (0)	0,20
Alcoolisme, n (%)	7 (7,9)	4 (6,3)	1 (6,3)	1
Antécédents infectieux, n (%)	25 (28,1)	16 (25,4)	6 (37,5)	0,36
Infection au moment du diagnostic, n (%)	20 (22,5)	11 (17,5)	6 (37,5)	0,10
Infection dans les 6 mois suivant l'induction, n (%)	32 (36)	24 (38,1)	4 (25)	0,33
Infection sévère dans les 6 mois suivant l'induction, n (%)	18 (20,2)	13 (20,6)	1 (6,3)	0,28
Traitement d'induction				
≥1 bolus de corticoïdes, n (%)****	77 (91,7)	57 (96,6)	12 (75)	0,02
Nombre de bolus de CYC**	6 [6-6]	6 [6-6]	6 [6-6]	0,26
Corticoïdes, n (%)	89 (100)	63 (100)	16 (100)	-
Posologie initiale de la corticothérapie (mg/kg/j), médiane [Q1-Q3]*****	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	0,91
Durée de corticothérapie ≥ 5 mg/j (mois), médiane [Q1-Q3]**	13 [8-19]	14 [8-19]	9,5 [8-14]	0,14

Echanges plasmatiques, n (%)	24 (27)	20 (31,7)	1 (6,3)	0,06
Immunoglobulines intraveineuses, n (%)	1 (1,1)	1 (1,6)	0 (0)	1
Dialyse, n (%)	24 (27)	17 (27)	1 (6,3)	0,11
Traitement d'entretien au moment de l'infection, n (%)	88 (98,9)	-	-	-
RTX, n (%)	16 (18)	-	-	-
CYC, n (%)	2 (2,2)	-	-	-
AZA, n (%)	63 (70,8)	-	-	-
MMF, n (%)	6 (6,7)	-	-	-
MTX, n (%)	1 (1,1)	-	-	-
CTC seuls, n (%)	1 (1,1)	-	-	-
Immunoglobulines intraveineuses, n (%)	2 (2,2)	1 (1,6)	0 (0)	1
Délai entre l'induction et le traitement d'entretien (mois), médiane [Q1-Q3]*****	5 [4-6]	5 [4-6]	4 [4-5]	0,25
Dialyse à 6 mois, n (%)	12 (13,5)	10 (15,9)	0	0,20
Vaccination contre <i>Pneumococcus</i> , n (%)	41 (46,1)	24 (38,1)	14 (87,5)	<0,01
Triméthoprim-sulfaméthoxazole, n (%)	77 (86,5)	56 (88,9)	14 (87,5)	1
Aérosols de pentacarinate, n (%)	4 (4,5)	3 (4,8)	0 (0)	1
Durée de suivi des patients avec infection (mois), médiane [Q1-Q3]*****	24 [12-24]	24 [13,5-24]	19,5 [11,2-24]	0,40
Durée de suivi des patients avec infection sévère (mois), médiane [Q1-Q3]*****	24 [21-24]	24 [21-24]	24 [24-24]	0,16

Arrêt du suivi

Décès, n (%)	0 (0)	0	0	-
Rechute, n (%)	7 (7,9)	6 (9,5)	1 (6,3)	1
Perdu de vue, n (%)	8 (9)	3 (4,8)	0 (0)	1
Greffe rénale, n (%)	2 (2,2)	2 (3,2)	0 (0)	1

ANCA Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, *IMC* Indice de Masse Corporelle, *FFS* Five-Factor Score, *BVAS* Birmingham Vasculitis Activity Score, *GPA* Granulomatose avec polyangéite, *PAM* Polyangéite microscopique, *PR3* protéinase 3, *MPO* myéloperoxidase, *RTX* Rituximab, *CYC* Cyclophosphamide, *AZA* Azathioprine, *MMF* Mycophénolate mofétil, *CTC* Corticoïdes

* Données non disponibles pour 21 patients, 15 dans le groupe AZA, 1 dans le groupe RTX ; ** Données non disponibles pour 6 patients, 4 dans le groupe AZA, 1 dans le groupe RTX ; *** Données non disponibles pour 1 patient du groupe AZA ; **** Données non disponibles pour 5 patients, 4 dans le groupe AZA ; ***** Données non disponibles pour 4 patients, 2 dans le groupe AZA et 2 dans le groupe RTX ; ***** Données non disponibles pour 1 patient du groupe AZA ; ***** Les patients ont été censurés au premier épisode infectieux, ou à la première rechute ou si décès ; ***** Les patients ont été censurés au premier épisode infectieux sévère, ou à la première rechute ou si décès

Tableau 2: Paramètres biologiques au diagnostic des patients recevant un traitement d'entretien par azathioprine ou rituximab pour une vascularite associée aux ANCA

	Traitement d'entretien						
	Tous (N=89)	n	AZA (N=63)	n	RTX (N=16)	n	p
Albumine (g/L), médiane [Q1-Q3]	26 [23-32]	77	26 [24-31]	56	26,5 [23,5-33,8]	14	0,37
CRP (mg/L), médiane [Q1-Q3]	101 [33-220]	76	120 [38-223]	53	98 [51-166]	16	0,43
Leucocytes (G/L), médiane [Q1-Q3]	10,7 [7,7-13,6]	82	10,8 [8,2-13,8]	59	9,7 [6,9-12,8]	16	0,6
Neutrophiles (G/L), médiane [Q1-Q3]	7,4 [5,4-10,5]	78	7,5 [5,6-10,9]	57	7,7 [5,8-9,9]	16	0,95
Lymphocytes (G/L), médiane [Q1-Q3]	1,3 [0,9-1,6]	76	1,2 [0,9-1,6]	55	1,3 [0,8-1,5]	16	0,54

Gammaglobulines (g/L), médiane [Q1- Q3]	10,9 [7,7-13,2]	56	10,6 [7,5-12,6]	7	12,2 [10,3- 12,5]	13	0,45
CH50 (%), médiane [Q1-Q3]	122 [104-133]	13	125 [115-130]	10	100 [85-117]	3	0,18
C3 (mg/L), médiane [Q1-Q3]	1360 [1140- 1535]	33	1240 [1070- 1410]	21	1550 [1390- 1858]	12	<0,01
C4 (mg/L), médiane [Q1-Q3]	300 [228-383]	34	257 [226-310]	22	387 [318-460]	12	<0,01
Créatininémie \geq 150 $\mu\text{mol/L}$, n (%)	52 (58,4)	85	40 (65,6)	61	6 (37,5)	16	0,05
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), médiane [Q1-Q3]	230 [90-397]	85	245 [105-428]	61	100 [74-192]	16	<0,01
Protéinurie des 24 heures (g/L), médiane [Q1-Q3]	1,09 [0,47-2,46]	65	1,2 [0,5-2,4]	47	0,73 [0,13- 1,25]	12	0,26
Rapport protéinurie /créatininurie (g/mmol), médiane [Q1-Q3]	0,16 [0,41-0,26]	49	0,21 [0,10- 0,27]	32	0,04 [0,02- 0,13]	13	0,02
Syndrome néphrotique, n (%)	16 (18,4)	87	13 (20,6)	63	0 (0)	14	0,11

AZA Azathioprine, RTX Rituximab, n nombre de patient avec données disponibles, CRP Protéine C réactive, CH50 Complément hémolytique 50%

B. Population des groupes AZA et RTX

Lorsqu'on compare le groupe traité par AZA au groupe traité par RTX, il y avait respectivement 39,7% et 43,8% de femmes. L'âge médian était de 66 ans dans les deux groupes avec une même proportion de patients âgés de plus de 65 ans. Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion de GPA et MPA, PR3-ANCA et MPO-ANCA, ni dans les scores BVAS ou FFS entre les deux groupes. Il y avait significativement plus de patients avec une atteinte rénale dans le groupe AZA par rapport au groupe RTX, avec respectivement 92,1% et 62,5% ($p < 0,01$). Les autres atteintes étaient comparables entre les deux groupes. Il y avait deux patients avec une

néoplasie considérée en rémission dans le groupe RTX et aucun dans le groupe AZA ($p=0,04$). Il y avait dans le groupe AZA une surreprésentation non significative de patients avec une néoplasie active (1,6% vs 0%), un diabète (6,3% vs 0%), une maladie pulmonaire chronique (14,3% vs 6,3%) et une insuffisance rénale chronique (14,3% vs 0%).

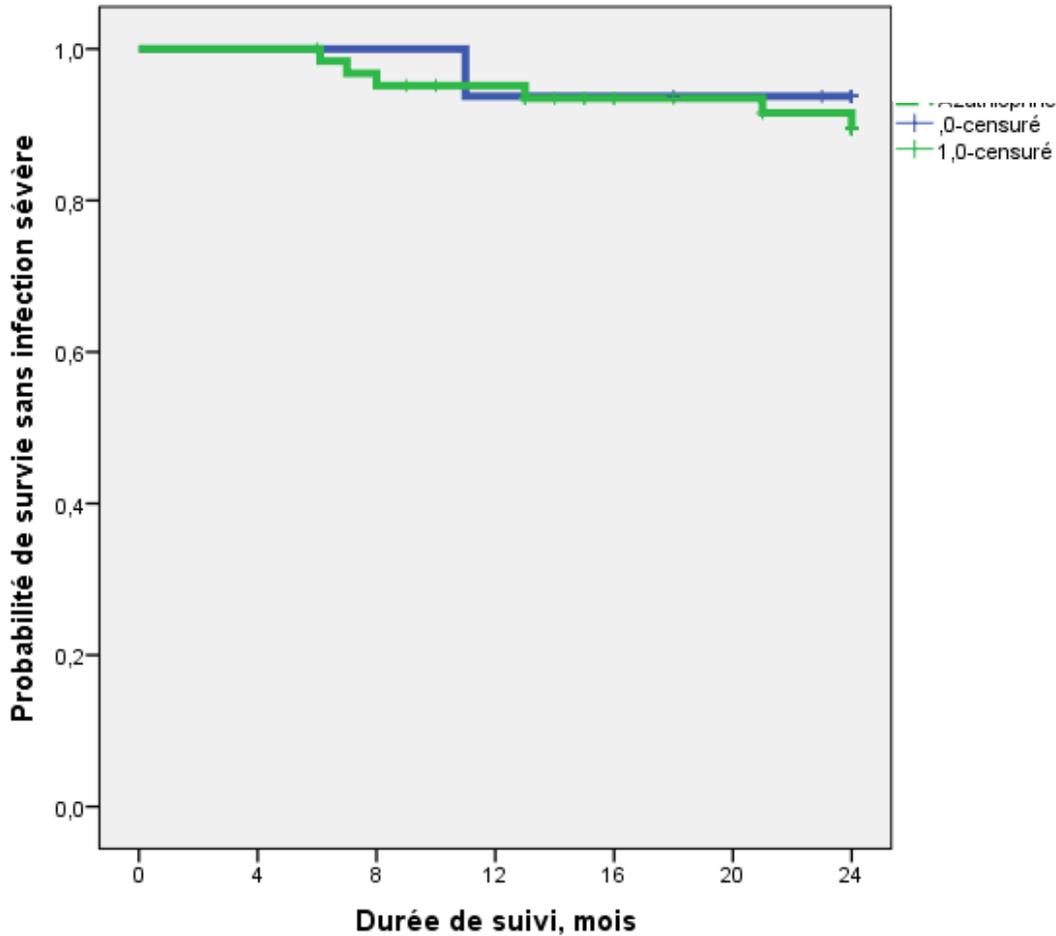
Les patients du groupe RTX étaient plus fréquemment vaccinés contre le pneumocoque (87,5% contre 38,1%, $p<0,01$), mais l'utilisation prophylactique du triméthoprim-sulfaméthoxazole était similaire entre les groupes.

Dans le groupe traité par AZA, les patients avaient une créatininémie (245 $\mu\text{mol/L}$ vs 100 $\mu\text{mol/L}$, $p<0,01$) et un rapport protéinurie/créatininurie (0,21 g/mmol vs 0,04 g/mmol, $p=0,02$) plus élevés que dans le groupe RTX. Les autres paramètres biologiques étaient comparables entre les deux groupes.

C. Infections sévères

Neuf infections sévères (CTCAE ≥ 3) ont été recueillies (tableau 3) : 6 dans le groupe AZA, 1 dans le groupe RTX et 2 pour des patients ayant reçu un autre traitement d'entretien. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe RTX et le groupe AZA pour la survie sans infection sévère (9,5% vs 6,3%, $p=0,647$) (figure 2). Il n'y avait pas de différence significative pour les différents types d'infections sévères entre les deux groupes. Les infections sévères dans le groupe AZA comprenaient : une pneumopathie non documentée, une trachéo-bronchite herpétique, une cystite emphysémateuse à *Escherichia coli*, une prostatite sur cathéter sus pubien à *Enterococcus faecalis* et *E. coli*, et une dermohypodermite sans germe documenté. L'infection sévère dans le groupe rituximab était une ostéite à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et *E. faecalis* ayant conduit à une amputation. Aucune des infections sévères n'a entraîné d'état de choc septique ni d'hospitalisation en unité de soins intensifs, et aucune n'a été responsable d'un décès.

Figure 2 : Courbe de survie sans infections sévères

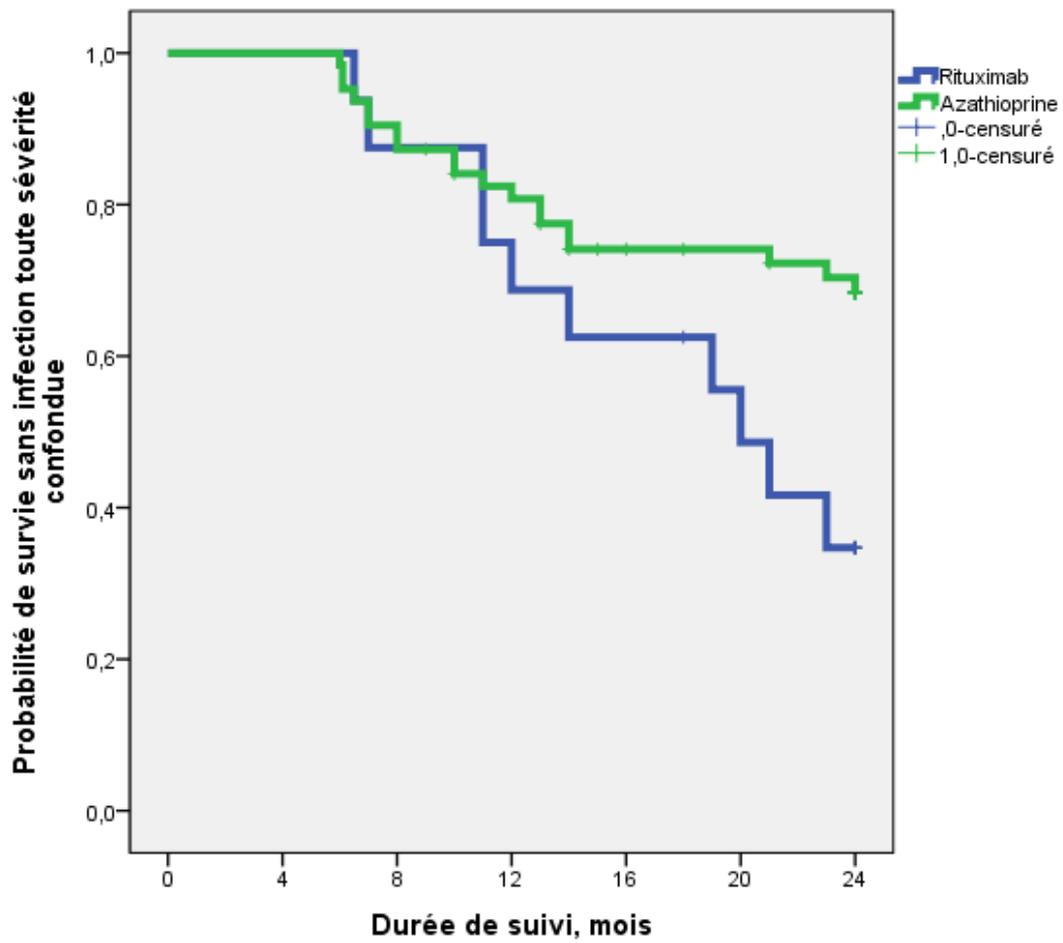


Log-rank $p=0,647$

D. Infections toutes sévérités confondues

Dans notre cohorte, 31 patients avaient développé une infection toutes sévérités confondues au cours du suivi, avec une différence significative entre le groupe RTX et le groupe AZA pour la survie sans infection toutes sévérités confondues (62,5% vs 30,2%, $p=0,029$) (figure 3). Dans le groupe AZA, les infections étaient majoritairement communautaires (23,8%), bactériennes (19%) et pulmonaires (9,5%). Dans le groupe RTX, elles étaient également majoritairement communautaires et bactériennes (56,3% chacun) mais sans prédominance d'infection pulmonaire.

Figure 3: Courbe de survie sans infection toutes sévérités confondues



Log-rank $p=0,029$

Tableau 3: Caractéristiques des infections des patients traités par azathioprine ou rituximab en traitement d'entretien d'une vascularite associée aux ANCA après un traitement d'induction par cyclophosphamide

	Traitement d'entretien			p
	Tous (N=89)	AZA (N=63)	RTX (N=16)	
Infection toute sévérité confondue, n (%)*	31 (34,8)	19 (30,2)	10 (62,5)	0,02
Pulmonaire, n (%)	9 (10,1)	6 (9,5)	2 (12,5)	0,67
Urinaire, n (%)	6 (6,7)	4 (6,3)	2 (12,5)	0,6
Cutanéomuqueuse, n (%)	4 (4,5)	3 (4,8)	1 (6,3)	1
Oto-Rhino-Laryngée, n (%)	7 (7,9)	4 (6,3)	3 (18,8)	0,15
Autres, n (%)	3 (3,4)	0	2 (12,5)	<0,01
Bactérienne, n (%)	22 (24,7)	12 (19)	9 (56,3)	<0,01
Virale, n (%)	5 (5,6)	3 (4,8)	1 (6,3)	1
Fongique, n (%)	4 (4,5)	3 (4,8)	0	1
Non documentée, n (%)	22 (24,7)	14 (22,2)	8 (50)	0,06
Communautaire, n (%)	25 (28,1)	15 (23,8)	9 (56,3)	0,02
Nosocomiale, n (%)	2 (2,2)	2 (3,2)	0	1
Opportuniste, n (%)	5 (5,6)	2 (3,2)	1 (6,3)	0,5
Infection sévère, n (%)	9 (10,1)	6 (9,5)	1 (6,3)	1
Pulmonaire, n (%)	3 (3,4)	2 (3,2)	0	1
Urinaire, n (%)	2 (2,2)	2 (3,2)	0	1
Cutanéomuqueuse, n (%)	1 (1,1)	1 (1,6)	0	1
Oto-Rhino-Laryngée, n (%)	1 (1,1)	1 (1,6)	0	1
Autres, n (%)	2 (2,2)	0	1 (6,3)	0,21
Bactérienne, n (%)	7 (7,9)	5 (7,9)	1 (6,3)	1
Virale, n (%)	2 (2,2)	1 (1,6)	0	1
Fongique, n (%)**	1 (1,1)	1 (1,6)	0	1

Non documentée, n (%)	4 (4,5)	4 (6,3)	0	0,58
Communautaire, n (%)	5 (5,6)	3 (4,8)	1 (6,3)	1
Nosocomiale, n (%)	2 (2,2)	2 (3,2)	0	1
Opportuniste, n (%)	2 (2,2)	1 (1,6)	0	1

AZA Azathioprine, RTX Rituximab

* Détails des infections non sévères du groupe AZA : une pneumopathie à *Haemophilus influenzae*, une bronchopneumopathie sans germe identifié, deux bronchites sans germes identifiés, deux infections urinaires à *Escherichia coli*, un zona, une candidose unguéale, une angine érythémateuse sans germe identifié, une otite moyenne aiguë et une otite externe sans germe identifié, une sinusite maxillaire sans germe identifié et deux candidoses buccales. Détails des infections non sévères du groupe RTX : un abcès dentaire, deux bronchites sans germe identifié, une pneumopathie sans germe identifié, deux infections urinaires dont une à *Enterococcus faecalis*, un zona, une sinusite maxillaire sans germe identifié, une laryngite sans germe identifié et une rhinite obstructive sans germe identifié

** 1 infection à *Aspergillus fumigatus* en co-infection d'une infection pulmonaire à *E. coli*

E. Facteurs de risque

En analyse univariée, les facteurs de risque d'infections sévères étaient le diabète ($p=0,02$), une maladie urinaire chronique ($p<0,01$), une néoplasie active ($p<0,01$), une maladie inflammatoire chronique ($<0,05$), un antécédent d'infection ($p=0,02$), la survenue d'une infection sévère dans les 6 mois suivant le traitement d'induction ($p<0,01$) et le traitement d'entretien par MMF ($p<0,05$) (Tableau 4). Parmi les trois patients porteurs d'une maladie urinaire chronique et ayant fait une infection sévère, un seul avait fait une infection urinaire. L'analyse multivariée des facteurs de risque d'infections sévères n'a pas été possible du fait d'un trop faible nombre d'évènements.

Tableau 4: Analyse de Cox des facteurs de risque d'infection sévère

	Patients avec infection sévère (n=9)	Patients sans infection sévère (n=80)	p
Femme, n (% F)	5 (55,6)	33 (41,3)	0,45
Age (années), médiane [Q1-Q3]	71 [51-71]	65 [52-72]	0,52
≥ 65 ans, n (%)	5 (55,6)	40 (50)	0,82
IMC (kg/m ²), médiane [Q1-Q3]	27,6 [24,4-28,2]	25 [23,2-27,2]	0,72
FFS, médiane [Q1-Q3]	2 [2-2]	2 [1-2]	0,74
BVAS, médiane [Q1-Q3]	17 [14-27]	18 [15-23]	0,55
GPA, n (%)	7 (77,8)	46 (57,5)	0,25
PR3-ANCA, n (%)	6 (66,7)	39 (48,8)	0,30
Atteinte d'organe			
Altération de l'état général, n (%)	7 (77,8)	66 (82,5)	0,74
Cutanéo-muqueuse, n (%)	3 (33,3)	17 (21,3)	0,40
Oculaire, n (%)	0	8 (10)	0,55
Oto-Rhino-Laryngée, n (%)	7 (77,8)	34 (42,5)	0,06
Pulmonaire, n (%)	7 (77,8)	58 (72,5)	0,67
Cardiaque, n (%)	1 (11,1)	6 (7,5)	0,69
Gastrointestinale, n (%)	2 (22,2)	4 (5)	0,09
Rénale, n (%)	7 (77,8)	68 (85)	0,56
Arthro-musculaire, n (%)	5 (55,6)	39 (48,8)	0,64
Neurologique, n (%)	2 (22,2)	22 (27,5)	0,76
Autres atteintes, n (%)	1 (11,1)	8 (10)	0,86
Comorbidités			
Tabagisme actif, n (%)	1 (11,1)	11 (13,8)	0,82
Diabète, n (%)	2 (22,2)	2 (2,5)	0,02
Néoplasie active, n (%)	1 (11,1)	0	<0,01
Néoplasie en rémission, n (%)	0	4 (5)	0,65
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	1 (11,1)	11 (13,8)	0,84

Maladie urinaire chronique, n (%)	3 (33,3)	1 (1,3)	<0,01
Maladie cutanée chronique, n (%)	0	2 (2,5)	0,77
Maladie inflammatoire chronique, n (%)	2 (22,2)	4 (5)	<0,05
Insuffisance cardiaque, n (%)	1 (11,1)	6 (7,5)	0,66
Insuffisance rénale chronique, n (%)	3 (33,3)	9 (11,3)	<0,10
Alcoolisme, n (%)	0	7 (8,8)	0,56
Antécédent d'infection, n (%)	6 (66,7)	19 (23,8)	0,02
Infection au moment du diagnostic, n (%)	3 (33,3)	17 (21,3)	0,43
Infection dans les 6 mois suivant l'induction, n (%)	6 (66,7)	26 (32,5)	0,06
Infection sévère dans les 6 mois suivant l'induction, n (%)	6 (66,7)	12 (15)	<0,01
Traitement d'induction			
Nombre de bolus de CYC, médiane [Q1-Q3]	6 [6-6]	6 [6-6]	0,38
≥ 1 bolus de corticoïdes, n (%)*	8 (100)	69 (90,8)	0,57
Posologie initiale de corticothérapie (mg/kg/j), médiane [Q1-Q3]	1 [1-1]	1 [1-1]	0,40
Durée de corticothérapie ≥ 5 mg/j (mois), médiane [Q1-Q3]	11 [9-24]	13 [8-19]	0,66
Echanges plasmatiques, n (%)	2 (22,2)	22 (27,5)	0,76
Dialyse, n (%)	3 (33,3)	21 (26,3)	0,70
Traitement d'entretien			
AZA	6 (66,7)	57 (71,3)	0,80
RTX	1 (11,1)	15 (18,8)	0,56
MMF	2 (22,2)	4 (5)	<0,05
MTX	0	1 (1,3)	0,83
CYC	0	2 (2,5)	0,75
Ig entretien	0	2 (2,5)	0,79

Délai entre induction et entretien (mois), médiane [Q1-Q3]	5 [5-6]	5 [5-6]	0,27
Dialyse à 6 mois, n (%)	1 (11,1)	11 (13,8)	0,80
Vaccination anti-pneumococcique, n (%)	5 (55,6)	36 (45)	0,57
Vaccination anti-pneumococcique avant infection, n (%)	1 (3,3)	36 (45)	0,09
Triméthoprime-sulfaméthoxazole, n (%)	6 (66,7)	67 (83,8)	0,20
Aérosols de pentacarinat, n (%)	1 (11,1)	3 (3,8)	0,25
Albumine (g/L), médiane [Q1-Q3]	23 [22,5-24]	26,4 [24-32]	0,19
CRP (mg/L), médiane [Q1-Q3]	170 [68-272]	97 [24-203]	0,28
Leucocytes (G/L), médiane [Q1-Q3]	11,3 [10-12]	10,6 [7,7-13,6]	0,68
Neutrophiles (G/L), médiane [Q1-Q3]	9,9 [7,5-11,7]	7,1 [5,2-10,1]	0,16
Lymphocytes (G/L), médiane [Q1-Q3]	1,1 [0,9-1,3]	1,3 [0,9-1,7]	0,21
Gammaglobulines (g/L), médiane [Q1-Q3]	8,1 [4,9-12]	11,2 [8,5-13,2]	0,18
Gammaglobulines à 6 mois (g/L), médiane [Q1-Q3]	9,8 [8,5-11,1]	7,2 [5,8-9]	0,36
CH50 (%), médiane [Q1-Q3]**	129 [114-155]	144 [118-162]	0,72
C3 (mg/L), médiane [Q1-Q3]	1140 [1010-1570]	1370 [1173- 1525]	0,85
C4 (mg/L), médiane [Q1-Q3]	265 [203-361]	300 [232-377]	0,84
Créatinine > 150 µmol/L, n (%)****	5 (62,5)	47 (61)	0,98
Créatininémie (µmol/L), médiane [Q1-Q3]	299 [56-446]	230 [91-385]	1
Protéinurie des 24 heures (g/L), médiane [Q1-Q3]	1,2 [1,1-2,2]	1,1 [0,4-2,4]	0,93
Rapport protéinurie/créatininurie (g/mmol), médiane [Q1-Q3]	0,24 [0,16-0,35]	0,16 [0,04-0,26]	0,45
Syndrome néphrotique, n (%)*****	2 (22,2)	14 (17,5)	0,72

IMC Indice de Masse Corporelle, *FFS* Five-Factor Score, *BVAS* Birmingham Vasculitis Activity Score, *GPA* Granulomatose avec polyangéite, *PR3* protéinase ANCA Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, *RTX* Rituximab, *CYC* Cyclophosphamide, *AZA* Azathioprine, *MMF* Mycophénolate mofétile, *MTX* Méthotrexate, *Ig* Immunoglobulines polyvalentes, *CTC* Corticoïdes, *CRP* Protéine C-réactive, *CH50* Complément hémolytique 50%

* Données non disponibles pour 5 patients dont 1 dans le groupe infection sévère ; ** Données non disponibles pour 64 patients, 6 dans le groupe infection sévère, 58 dans le groupe sans infection ; *** Données non disponibles pour 4 patients, dont 1 dans le groupe infection sévère ; **** Données non disponibles pour 2 patients du groupe sans infection sévère

Les facteurs de risque d'infections toutes sévérités confondues en analyse univariée étaient la GPA (p=0,02), l'atteinte oto-rhino-laryngée (ORL) (p=0,04), une créatininémie >150 µmol/L (p=0,04), le traitement d'entretien par RTX (p=0,03), l'antécédent d'infection (p<0,01), une néoplasie active (p=0,03), et l'absence de vaccination anti-pneumococcique (p=0,04) (Tableau 5). En analyse multivariée, les facteurs de risque d'infections toutes sévérités confondues étaient l'atteinte ORL (p<0,01), le traitement d'entretien par RTX (p<0,01), le diabète (p<0,05), une néoplasie active (p<0,01), l'absence de tabagisme (p<0,01), l'absence de dialyse à 6 mois (p=0,02) et l'absence de vaccination anti-pneumococcique (p<0,01).

Tableau 5: Analyse de Cox des facteurs de risque d'infection toutes sévérités confondues

	Patient avec infection (n=31)	Patient sans infection (n=58)	Univariée P	Multivariée	
				P	Risque relatif [IC 95%]
Femme, n (%)	17 (54,8)	21 (36,2)	0,07	0,54	1,51 [0,62-3,64]
Age (années), médiane [Q1-Q3]	66 [55-72]	63 [51-72]	0,31		
≥65 ans, n (%)	17 (54,8)	28 (48,3)	0,55		
IMC (kg/m ²), médiane [Q1-Q3]	26,1 [24,4- 28,3]	24,5 [23- 26,7]	0,17		
FFS, médiane [Q1-Q3]	2 [1-2]	2 [1-3]	0,24		
BVAS, médiane [Q1-Q3]	19 [15-26]	18 [15-22]	0,19		
GPA, n (%)	24 (77,4)	29 (50)	0,02	0,26	2,19 [0,57-8,37]
PR3-ANCA, n (%)	19 (61,3)	26 (44,8)	0,16		
Atteinte d'organe					
Altération de l'état général, n (%)	25 (80,6)	48 (82,8)	0,89		

Cutanéo-muqueuse, n (%)	7 (22,6)	13 (22,4)	0,80		
Oculaire, n (%)	1 (3,2)	7 (12,1)	0,30		
Oto-Rhino-Laryngée, n (%)	19 (61,3)	22 (37,9)	0,04	<0,01	3,35 [1,38-8,13]
Pulmonaire, n (%)	26 (83,9)	39 (67,2)	0,08	0,07	2,99 [0,95-9,40]
Cardiaque, n (%)	2 (6,5)	5 (8,6)	0,78		
Gastrointestinale, n (%)	3 (9,7)	3 (5,2)	0,48		
Rénale, n (%)	24 (77,4)	51 (87,9)	0,13		
Arthro-musculaire, n (%)	17 (54,8)	27 (46,6)	0,38		
Neurologique, n (%)	9 (29)	15 (25,9)	0,80		
Autres atteintes, n (%)	3 (9,7)	6 (10,3)	1		
Comorbidités					
Tabagisme actif, n (%)	1 (3,2)	11 (19)	<0,10	<0,05	0,10 [0,01-0,96]
Diabète, n (%)	3 (9,7)	1 (1,7)	<0,10	<0,01	18,67 [3,37-103,46]
Néoplasie active, n (%)	1 (3,2)	0	0,03	<0,01	25,44 [2,67-242,65]
Néoplasie en rémission, n (%)	2 (6,5)	2 (3,4)	0,37		
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	3 (9,7)	9 (15,5)	0,61		
Maladie urinaire chronique, n (%)	3 (9,7)	1 (1,7)	0,07	0,25	2,96 [0,48-18,13]
Maladie cutanée chronique, n (%)	0	2 (3,4)	0,56		
Maladie inflammatoire chronique, n (%)	2 (6,5)	4 (6,9)	0,94		
Insuffisance cardiaque, n (%)	3 (9,7)	4 (6,9)	0,69		
Insuffisance rénale chronique, n (%)	4 (12,9)	8 (13,8)	0,77		
Alcoolisme, n (%)	1 (3,2)	6 (10,3)	0,27		

Antécédent d'infection, n (%)	15 (48,4)	10 (17,2)	<0,01	0,09	2,11 [0,91-4,90]
Infection au moment du diagnostic, n (%)	9 (29)	11 (19)	0,23		
Infection dans les 6 mois suivant le traitement d'induction, n (%)	11 (35,5)	21 (36,2)	0,84		
Infection sévère dans les 6 mois suivant le traitement d'induction, n (%)	6 (19,4)	12 (20,7)	0,99		
Traitement d'induction					
Nombre de bolus de CYC, médiane [Q1-Q3]	6 [6-6]	6 [6-6]	0,90		
≥ 1 bolus de corticoïdes, n (%)*	28 (96,6)	49 (89,1)	0,32		
Posologie initiale de corticothérapie (mg/kg/j), médiane [Q1-Q3]	1 [1-1]	1 [1-1]	0,23		
Durée de corticothérapie ≥ 5 mg/j (mois), médiane [Q1-Q3]	11 [8-20]	14 [8-19]	0,86		
Echanges plasmatiques, n (%)	7 (22,6)	17 (29,3)	0,54		
Dialyse, n (%)	5 (16,1)	19 (32,8)	0,12		
Traitement d'entretien					
AZA	19 (61,3)	44 (75,9)	0,19		
RTX	10 (32,6)	6 (10,3)	0,03	<0,01	6,37 [2,24-18,12]
MMF	2 (6,5)	4 (6,9)	0,83		
MTX	0	1 (1,7)	0,66		
CYC	0	2 (3,4)	0,53		

Ig entretien	0	2 (3,4)	0,60		
Délai entre induction et entretien (mois), médiane [Q1-Q3]	5 [4-6]	5 [4-6]	0,90		
Dialyse à 6 mois, n (%)	1 (3,2)	11 (19)	0,09	0,02	0,04 [<0,01-0,58]
Vaccination anti-pneumococcique, n (%)	17 (54,8)	24 (41,4)	0,26		
Vaccination anti-pneumococcique avant infection, n (%)	6 (19,4)	24 (41,4)	0,04	<0,01	0,11 [0,04-0,36]
Triméthoprime-sulfaméthoxazole, n (%)	25 (80,6)	48 (82,8)	0,60		
Aérosols de pentacarinat, n (%)	1 (3,2)	3 (5,2)	0,87		
Albumine (g/L), médiane [Q1-Q3]	26 [23-32,5]	26 [24-30,8]	0,83		
CRP (mg/L), médiane [Q1-Q3]	124 [58-238]	88 [19-176]	0,13		
Leucocytes (G/L), médiane [Q1-Q3]	11 [9,1-12,6]	10,4 [7-13,9]	0,89		
Neutrophiles (G/L), médiane [Q1-Q3]	8,4 [6,4-10,3]	6,8 [4,9-10,9]	0,53		
Lymphocytes (G/L), médiane [Q1-Q3]	1,3 [0,9-1,5]	1,2 [0,9-1,7]	0,56		
Gammaglobulines (g/L), médiane [Q1-Q3]	11,3 [9,3-12,5]	10,4 [7,7-13,6]	0,88		
Gammaglobulines à 6 mois (g/L), médiane [Q1-Q3]	7,2 [5,2-9,4]	7,7 [7-9,3]	0,75		
CH50 (%), médiane [Q1-Q3]**	131 [118-156]	145 [118-163]	0,86		

C3 (mg/L), médiane [Q1-Q3]	1470 [1300-1560]	1280 [1125-1410]	0,30		
C4 (mg/L), médiane [Q1-Q3]	333 [211-400]	265 [244-310]	0,63		
Créatininémie > 150 μ mol/L, n (%) ***	14 (48,3)	38 (67,9)	0,04	0,60	0,78 [0,29-2,10]
Créatininémie (μ mol/L), médiane [Q1-Q3]	147 [79-404]	242 [103-386]	0,12		
Protéinurie des 24 heures (g/L), médiane [Q1-Q3]	1 [0,3-1,6]	1,5 [0,5-2,6]	0,16		
Rapport protéinurie/créatininurie, médiane [Q1-Q3]	0,13 [0,12-0,24]	0,21 [0,06-0,35]	0,19		
Syndrome néphrotique, n (%)****	3 (10)	13 (22,8)	0,21		

IMC Indice de Masse Corporelle, *FFS* Five-Factor Score, *BVAS* Birmingham Vasculitis Activity Score, *GPA* Granulomatose avec polyangéite, *PR3* protéinase, *ANCA* Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, *RTX* Rituximab, *CYC* Cyclophosphamide, *AZA* Azathioprine, *MMF* Mycophénolate mofétil, *MTX* Méthotrexate, *Ig* Immunoglobulines polyvalentes, *CTC* Corticoïdes, *CRP* Protéine C-réactive, *CH50* Complément hémolytique 50%

* Données non disponibles pour 5 patients, dont 3 dans le groupe infection ; ** Données non disponibles pour 64 patients, 20 dans le groupe infection, 44 dans le groupe sans infection ; *** Données non disponibles pour 4 patients, dont 2 dans le groupe infection ; **** Données non disponibles pour 2 patients, dont un dans le groupe infection

IV. Discussion

A. Principaux résultats de l'étude

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative concernant la survie sans infections sévères dans une population homogène de patients atteints de VAA nouvellement diagnostiquées et recevant un traitement d'induction par CYC, mais la survie sans infection toutes sévérités confondues est moins bonne dans le groupe RTX. Les facteurs de risque d'infections sévères en analyse univariée sont un diabète, une maladie urinaire chronique, une néoplasie active, une maladie inflammatoire chronique, un antécédent d'infection avant le traitement d'induction, la survenue d'une infection sévère précoce et un traitement d'entretien par MMF (Tableau 4). Les facteurs de risque d'infections toutes sévérités confondues en

analyse multivariée étaient l'atteinte ORL ($p<0,01$), le traitement par RTX ($p<0,01$), une néoplasie active ($p<0,01$), le diabète ($p<0,01$), l'absence de dialyse à 6 mois ($p=0,02$), l'absence de tabagisme ($p<0,05$), et l'absence de vaccination anti-pneumococcique ($p<0,01$).

B. Survie sans infection sévère

De nombreuses études se sont intéressées aux infections sévères au cours du suivi des VAA mais la grande hétérogénéité des patients inclus, les différences de traitements en induction et en entretien, les périodes et les temps de suivi variables et l'impact de multiples facteurs de risque potentiels rendent difficile la comparaison entre ces études [12,28,31,33–35,37,38,44,48,49,58–68]. Au sein de notre cohorte, la survie sans infection sévère tardive était comparable entre les patients traités par RTX et ceux traités par AZA pour une première poussée de VAA, après un traitement d'induction par CYC. Néanmoins, le peu d'évènements survenus doit inciter à la prudence quant à l'interprétation de ces résultats.

C. Caractéristiques des infections sévères

Les infections sévères que nous rapportons étaient majoritairement bactériennes, ce qui est cohérent avec les données de la littérature [31,37,38,48,49,58,62,65,66]. Dans le groupe AZA, un patient présentait une infection sévère en lien avec une infection herpétique. Ces infections à HSV sont bien décrites dans la littérature [38,62,63,65–68]. Il n'y a en revanche pas de recommandations précises pour l'utilisation d'un traitement prophylactique contre l'infection à herpes virus [22,30]. Nous n'avons pas relevé d'autres infections opportunistes sévères dans notre cohorte. Elles sont pourtant rapportées dans de nombreuses études [32,33,49,58,63–68]. On peut notamment citer la pneumocystose, l'aspergillose, la cryptococcose, l'histoplasmosse, l'actinomycète, la nocardiose, les infections à mycobactéries, l'infection à CMV, et le zona. Ces infections sont toutefois relativement rares [36,37,64,65]. La faible incidence d'infections opportunistes sévères observée dans notre étude est difficile à interpréter du fait de notre faible effectif. Une des explications pourrait être la proportion importante de patients traités par prophylaxie anti-pneumocystose, supérieure à 80%. Ces infections opportunistes sont également liées à l'immunosuppression de l'hôte, qui est plus importante lors de la phase d'induction, en lien avec le traitement immunosuppresseurs et l'activité de la maladie [35,38,48,51].

D. Infections toutes sévérités confondues

Dans notre cohorte, les patients du groupe RTX avaient une survie sans infection de toutes sévérités confondues moindre par rapport aux patients du groupe AZA ($p=0,03$). Ces infections étaient majoritairement bactériennes et communautaires, mais près de la moitié étaient non documentées dans le groupe RTX, traduisant une possible part importante d'infection virale dans ce groupe. L'impact de ces infections peut sembler négligeable, mais elles peuvent constituer un facteur de risque d'infection grave, de rechute ou de décès, comme rapporté dans une autre étude [33].

E. Facteurs de risque d'infections

Les facteurs de risque d'infections sévères retrouvés en analyse univariée dans notre cohorte ont pour certains déjà été décrits, comme le diabète [33,34,49] ou la survenue d'infections sévères précoces [67], tandis que l'antécédent d'infection avant le traitement d'induction, la maladie urinaire chronique, les maladies inflammatoires chroniques et la néoplasie active n'avaient jamais été décrits à notre connaissance. La maladie urinaire chronique est un facteur de risque d'infection sévère dans notre cohorte, mais seul un patient avec cet antécédent a présenté une infection urinaire. Dans l'étude de McGregor, il était proposé un dépistage précoce des infections urinaires par bandelette urinaire [33]. Ce dépistage a un intérêt limité chez les patients avec une maladie urinaire chronique qui sont à haut risque de colonisation urinaire [69]. Les maladies inflammatoires, peu étudiées, sont très hétérogènes au sein de notre cohorte, et bien qu'aucune étude ne confirme ces résultats, la présence d'une maladie inflammatoire doit inciter à une vigilance toute particulière chez ces patients. Le traitement par MMF était retrouvé comme facteur de risque d'infection sévère dans notre cohorte et ce traitement avait également été décrit en analyse univariée comme un facteur de risque d'infections sévères dans une précédente étude [34]. L'effectif de patients traités par MMF était faible dans notre cohorte et l'analyse multivariée n'a pas été possible. Dans l'étude IMPROVE comparant le MMF à l'AZA, le groupe MMF faisait autant d'infections sévères que le groupe AZA (3,9% vs 10%, $p=0,4$), mais le taux de rechute, qui était l'objectif principal, était plus important dans le groupe MMF [70]. De ce fait, le traitement par MMF n'est plus recommandé en traitement d'entretien d'une VAA dans les dernières recommandations françaises [30]. Le risque de développer une néoplasie est augmenté chez les patients atteints de VAA mais la néoplasie n'avait jamais été décrite à notre connaissance comme un facteur de risque d'infection dans cette population [71].

Il n'y avait que deux patients présentant une néoplasie active au moment de l'induction et des études avec des effectifs plus importants sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Les facteurs de risque d'infections toutes sévérités confondues retrouvés significatifs en analyse multivariée sont l'atteinte ORL, le traitement par RTX, une néoplasie active, le diabète, l'absence de tabagisme, l'absence de dialyse à 6 mois et l'absence de vaccination anti-pneumococcique. L'atteinte ORL était un facteur de risque d'infection toutes sévérités confondues et cette atteinte était surreprésentée chez les patients avec une infection sévère alors que plusieurs études ont décrit l'atteinte ORL comme étant un facteur protecteur d'infection sévère [48,49]. Cette atteinte ORL est volontiers associée au phénotype GPA, mais le phénotype GPA n'était pas un facteur de risque d'infections toutes sévérités confondues en analyse multivariée dans notre cohorte, et le phénotype GPA n'était pas associé à un risque plus important d'infections d'autres études [66,72]. Il est possible que certains patients avec une GPA aient des facteurs de risque d'infection, possiblement en lien avec des atteintes d'organe plus spécifiques dans ce groupe de patients, comme les atteintes ORL, endobronchiques ou pulmonaires. Dans l'étude de Ono, le phénotype GPA était ainsi associé à plus de complications infectieuses des voies respiratoires que le phénotype PAM (18,5% vs 4,9%, $p=0,04$) [73]. L'atteinte pulmonaire n'a pas été retrouvée comme facteur de risque d'infection dans notre cohorte mais est bien décrite dans d'autres études [12,34,38,49,59,66].

Le tabagisme a été associé à un risque plus élevé d'infection sévère dans plusieurs études mais il s'agissait d'un facteur protecteur dans notre étude [34,35,74].

De même, les patients dialysés à 6 mois faisaient moins d'infection toutes sévérités confondues alors qu'il s'agit d'un facteur de risque bien décrit dans d'autres cohortes [48,74]. Ces patients avaient une couverture prophylactique possiblement plus importante par triméthoprime-sulfaméthoxazole mais ce dernier traitement, bien que bien décrit comme protecteur, n'était pas associé à une diminution du risque d'infection dans notre cohorte [49]. Il s'agit probablement d'un biais de sélection puisqu'on a inclus uniquement les patients ayant survécu au-delà de 6 mois après le diagnostic. Or, la dialyse représente un facteur de risque de décès.

Dans notre cohorte, l'absence de vaccination anti-pneumococcique était un facteur de risque d'infections toutes sévérités confondues mais cela doit être nuancé avec le fait que seulement 3 des infections survenant chez les patients non vaccinés étaient des infections pulmonaires, dont une trachéo-bronchite herpétique, une pneumopathie à *E. coli* et *Aspergillus fumigatus* et une pneumopathie sans germe identifié.

Aucune étude n'a confirmé le bénéfice d'une vaccination anti-pneumococcique dans la prévention des infections pulmonaires au cours du traitement de VAA mais cette vaccination

est recommandée dans cette population et semble d'autant plus légitime pour les patients traités par RTX [22,75].

Le RTX est un traitement plus récent, et il est possible que la fréquence plus importante d'infections toutes sévérités confondues soit le reflet d'une attention plus accrue des praticiens lors des consultations de suivi, avec un traçage plus attentif des infections en intercure par rapport aux patients traités par AZA. Le nombre plus important d'infections ORL et non documentées du groupe RTX peut traduire une plus importante proportion d'infection virale, même si cette supposition ne peut être vérifiée. Le RTX étant un anticorps chimérique anti-CD20 avec une action anti-lymphocytaire B, il expose à un risque d'infections à germes encapsulés, d'infections opportunistes et d'infections virales [76]. Bien que le RTX ne cible pas les plasmocytes, les patients avec une VAA traités par RTX peuvent développer une hypogammaglobulinémie [77]. En effet, le RTX cible les cellules précurseurs des lymphocytes B dans la moelle, pouvant induire une diminution du renouvellement des plasmocytes sécréteurs d'anticorps, entraînant ainsi une diminution de la production d'immunoglobulines G et M [78]. Cette hypogammaglobulinémie est un facteur de risque d'infection sévère retrouvé dans les VAA [51,62,63]. L'hypogammaglobulinémie liée au RTX semble plus fréquente dans les VAA que dans d'autres maladies inflammatoires [79]. Par exemple, le pourcentage d'hypogammaglobulinémie dans les VAA était de 30,1% vs 8,6% dans la polyarthrite rhumatoïde ($p < 0,01$). Le dosage de gammaglobulines n'était disponible que pour un très faible nombre de patients dans notre cohorte et il ne nous a donc pas été possible d'étudier son impact sur la survenue d'infection.

De nombreuses études ont montré un impact de la corticothérapie sur la survenue d'infection [19,35,36,38,50,61,67,80]. Les boli de corticoïde et la durée de corticothérapie supérieure à 5 mg/j n'étaient pas des facteurs de risque d'infections dans notre cohorte. En revanche, bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux groupes pour la durée de corticothérapie supérieure à 5 mg/j, cette durée était de 9,5 mois dans le groupe RTX et de 14 mois dans le groupe AZA. Le RTX est un traitement plus récent par rapport à l'AZA et les patients ayant bénéficié de ce traitement ont possiblement eu une décroissance en corticoïdes plus rapide, en lien avec les résultats de l'étude CORTAGE, publiée en 2015 [45].

L'insuffisance rénale est un facteur de risque d'infection retrouvé dans de nombreuses études [12,34,44,48,51,59,67,74]. Elle n'était pas un facteur de risque d'infection dans notre cohorte. Cela pourrait être dû à l'exclusion des patients ayant décédé durant les 6 premiers suivant l'induction, l'insuffisance rénale étant un facteur de risque de décès [11].

F. Infections peu sévères

Les infections peu sévères peuvent influencer la prise en charge des patients en traitement d'entretien, en retardant par exemple une injection de RTX en cas d'infection en cours. Le nombre d'infections peu sévères est un facteur de risque d'infections sévères et ne doit en ce sens pas être négligé [33]. Dans notre cohorte, il n'y avait pas d'association entre les infections précoces de toutes sévérités confondues et la survenue d'infections sévères tardives. Nous n'avons pris en compte que le premier épisode infectieux, et non pas le nombre total d'infections précoces, comme dans l'étude de Mc Gregor [33], ce qui rend difficile la comparaison entre ces deux études.

G. Traitement des vascularites associées aux ANCA dans le contexte de pandémie à SARS CoV2

Dans le contexte actuel de pandémie virale, l'utilisation d'un traitement favorisant la survenue d'une infection virale doit faire discuter une alternative plus sûre. Le RTX est indiqué comme traitement d'induction et également comme traitement d'entretien dans les VAA, et est donc de plus en plus souvent prescrit dans cette indication [22,30]. Si ce traitement favorise la survenue d'infection virale, potentiellement grave, comme le SARS CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), il est légitime d'évaluer la balance bénéfice-risque du RTX en comparaison au CYC en traitement d'induction ou en comparaison à l'AZA en traitement d'entretien. Dans une étude observationnelle française, 17 patients avec une VAA ont développé une infection à SARS-CoV2, dont 9 hospitalisés en réanimation [81]. Sept patients sont décédés. Dans cette étude, les corticoïdes, le MMF et le RTX étaient associés à des formes plus sévères de la maladie chez les patients atteints de maladie inflammatoire et le RTX était également associé à une surmortalité chez ces patients (odds ratio 3,05).

Certains auteurs ont proposé de préférer un traitement par CYC à dose réduite et une décroissance rapide des corticoïdes plutôt que l'utilisation de RTX en traitement d'induction d'une VAA et en l'absence de contre-indication au CYC au cours de la pandémie à SARS CoV2 [82]. En cas de traitement d'entretien d'une VAA par RTX, ils proposent de retarder l'injection de RTX. L'injection de plasma de patients convalescents en cas de déplétion lymphocytaire B importante chez les patients atteints d'une pneumopathie à SARS CoV2 pourrait également permettre une amélioration clinique [83].

H. Risque d'infection sévère précoce

Le risque d'infection sévère semble plus important au cours du traitement d'induction [11,12,44,58,59]. Ce constat doit motiver la mise en place de stratégies préventives précoces vis-à-vis du risque infectieux. Parmi les 9 patients ayant développé une infection sévère, seulement un patient était vacciné contre le pneumocoque, et 4 patients étaient vaccinés au décours de ces infections. La vaccination est souvent retardée en phase aiguë, notamment par crainte d'une possible inefficacité en lien avec le traitement immunosuppresseur [84]. La vaccination est ainsi souvent différée de plusieurs semaines à plusieurs mois. Or, la période initiale étant la plus à risque d'infection, notamment pulmonaire, une stratégie de vaccination précoce efficace semble indiquée. L'étude PNEUMOVAS actuellement en cours cherche à montrer qu'une stratégie de vaccination optimisée, en augmentant la dose initiale de PREVENAR 13, permet d'améliorer la réponse vaccinale (NCT03069703).

I. Limites et points forts de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites. D'abord, l'effectif est faible et il est possible que certains facteurs de risque d'infection ne soient pas mis en évidence du fait d'un manque de puissance. Il y a également peu d'événements pour la variable infections sévères ce qui ne nous a pas permis de réaliser une analyse multivariée et les conclusions vis-à-vis de ces facteurs sont difficiles à tirer. Plusieurs biais sont possibles en lien avec le caractère rétrospectif de cette étude. La dose cumulée de CYC et de CTC n'étaient pas disponibles mais le nombre d'injections de CYC et la dose initiale de CTC étaient comparable entre les deux groupes. Les deux groupes n'étaient pas comparables sur l'atteinte rénale mais ce point a été pris en compte dans l'analyse multivariée pour les infections toutes sévérités confondues. Notre étude est intéressante car la population étudiée était relativement homogène et de nombreux facteurs de risque d'infection ont été pris en compte. Elle montre un risque plus important d'infections toutes sévérités confondues tardives après un traitement par RTX et confirme l'importance d'une vaccination anti-pneumococcique.

V. Conclusion

Dans cette cohorte de patients recevant un traitement d'entretien par RTX ou AZA pour une VAA nouvellement diagnostiquée après un traitement d'induction par CYC, la survie sans infections sévères tardives était comparable entre les deux groupes mais la survie sans infections tardives de toutes sévérités confondues était significativement plus courte dans le groupe RTX. En analyse univariée, les facteurs de risque d'infections sévères tardives étaient un antécédent d'infection avant le traitement d'induction, la survenue d'une infection sévère précoce, le diabète, une maladie urinaire chronique, une maladie inflammatoire chronique, une néoplasie active et un traitement d'entretien par MMF. Une stratégie de prévention des infections adaptée de façon individuelle et basée sur des facteurs de risque bien définis permettrait de diminuer le risque infectieux, et devrait être discutée le plus précocement possible dans la prise en charge du patient.

Bibliographie

- 1 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:1–11. doi:10.1002/art.37715
- 2 Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, *et al.* Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2007;**46**:1329–37. doi:10.1093/rheumatology/kem107
- 3 Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, *et al.* Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)* 2009;**48**:1560–5. doi:10.1093/rheumatology/kep304
- 4 Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, *et al.* Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 2014;**44**:202–7. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.005
- 5 Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, *et al.* Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology (Oxford)* 2016;**55**:1656–63. doi:10.1093/rheumatology/kew232
- 6 Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;**32**:3–20. doi:10.1016/j.berh.2018.10.003
- 7 Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D, *et al.* Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2019;**34**:1508–17. doi:10.1093/ndt/gfy250
- 8 Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, *et al.* Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;**51**:92–9. doi:10.1002/art.20077
- 9 Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016;**3**:122–33. doi:10.5152/eurjrheum.2015.0043
- 10 Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2020;**75**:124–37. doi:10.1053/j.ajkd.2019.04.031
- 11 Little MA, Nightingale P, Verburch CA, *et al.* Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:1036–43. doi:10.1136/ard.2009.109389
- 12 Lai Q-Y, Ma T-T, Li Z-Y, *et al.* Predictors for mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a study of 398 Chinese patients. *J Rheumatol* 2014;**41**:1849–55. doi:10.3899/jrheum.131426
- 13 Jardel S, Puéchal X, Le Quellec A, *et al.* Mortality in systemic necrotizing vasculitides: A retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry. *Autoimmun Rev* 2018;**17**:653–9. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.022
- 14 Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westman KW, *et al.* Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2019;**58**:103–9. doi:10.1093/rheumatology/key260
- 15 Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, *et al.* Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:1004–10. doi:10.1136/ard.2007.071936

- 16 Specks U, Merkel PA, Seo P, *et al.* Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;**369**:417–27. doi:10.1056/NEJMoa1213277
- 17 Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, *et al.* Association of Serum Calprotectin (S100A8/A9) Level With Disease Relapse in Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2017;**69**:185–93. doi:10.1002/art.39814
- 18 Salmela A, Rasmussen N, Tervaert JWC, *et al.* Chronic nasal *Staphylococcus aureus* carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis patients with high relapse rate. *Rheumatology (Oxford)* 2017;**56**:965–72. doi:10.1093/rheumatology/kex001
- 19 Walsh M, Flossmann O, Berden A, *et al.* Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:542–8. doi:10.1002/art.33361
- 20 Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, *et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;**75**:17–28. doi:10.1097/00005792-199601000-00003
- 21 Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, *et al.* The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;**90**:19–27. doi:10.1097/MD.0b013e318205a4c6
- 22 Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:1583–94. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
- 23 Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;**349**:36–44. doi:10.1056/NEJMoa020286
- 24 Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. 1973. *Medicine (Baltimore)* 1994;**73**:315–24.
- 25 Tesar V, Hruskova Z. Limitations of standard immunosuppressive treatment in ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis. *Nephron Clin Pract* 2014;**128**:205–15. doi:10.1159/000368569
- 26 Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;**363**:211–20. doi:10.1056/NEJMoa0909169
- 27 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;**363**:221–32. doi:10.1056/NEJMoa0909905
- 28 Charles P, Terrier B, Perrodeau É, *et al.* Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:1143–9. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212878
- 29 Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, *et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;**359**:2790–803. doi:10.1056/NEJMoa0802311
- 30 Terrier B, Charles P, Aumaître O, *et al.* ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse Medicale* 2020;**49**:104031. doi:10.1016/j.lpm.2020.104031
- 31 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, *et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;**371**:1771–80. doi:10.1056/NEJMoa1404231
- 32 Charles P, Perrodeau É, Samson M, *et al.* Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized

- Trial. *Ann Intern Med* 2020;**173**:179–87. doi:10.7326/M19-3827
- 33 McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, *et al.* Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2015;**30 Suppl 1**:i171-181. doi:10.1093/ndt/gfv045
- 34 Yang L, Xie H, Liu Z, *et al.* Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: a cohort study. *BMC Nephrol* 2018;**19**:138. doi:10.1186/s12882-018-0933-2
- 35 Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada K-E, *et al.* Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol* 2017;**27**:646–51. doi:10.1080/14397595.2016.1226468
- 36 Charlier C, Henegar C, Launay O, *et al.* Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:658–63. doi:10.1136/ard.2008.088302
- 37 Flossmann O, Berden A, de Groot K, *et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:488–94. doi:10.1136/ard.2010.137778
- 38 Lafarge A, Joseph A, Pagnoux C, *et al.* Predictive factors of severe infections in patients with systemic necrotizing vasculitides: data from 733 patients enrolled in five randomized controlled trials of the French Vasculitis Study Group. *Rheumatology (Oxford)* 2020;**59**:2250–7. doi:10.1093/rheumatology/kez575
- 39 Brix SR, Geetha D. Keeping Up with the Times: Prognostic Tools in ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;**15**:1078–80. doi:10.2215/CJN.09600620
- 40 Adu D, Pall A, Luqmani RA, *et al.* Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997;**90**:401–9. doi:10.1093/qjmed/90.6.401
- 41 Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, *et al.* A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener’s granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:2187–98. doi:10.1002/art.1780401213
- 42 Haubitz M, Schellong S, Göbel U, *et al.* Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1835–44. doi:10.1002/1529-0131(199810)41:10<1835::AID-ART16>3.0.CO;2-Q
- 43 de Groot K, Harper L, Jayne DRW, *et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;**150**:670–80. doi:10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
- 44 Titeca-Beauport D, Francois A, Lobbedez T, *et al.* Early predictors of one-year mortality in patients over 65 presenting with ANCA-associated renal vasculitis: a retrospective, multicentre study. *BMC Nephrol* 2018;**19**:317. doi:10.1186/s12882-018-1102-3
- 45 Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, *et al.* Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015;**67**:1117–27. doi:10.1002/art.39011
- 46 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, *et al.* Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;**384**:599–609. doi:10.1056/NEJMoa2023386

- 47 Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, *et al.* Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017;**96**:e6083. doi:10.1097/MD.0000000000006083
- 48 Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, *et al.* Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol* 2017;**44**:1468–75. doi:10.3899/jrheum.160909
- 49 Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:1440–7. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212861
- 50 Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette A-C, *et al.* Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;**8**:416–23. doi:10.2215/CJN.07300712
- 51 Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, *et al.* Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol* 2016;**20**:703–11. doi:10.1007/s10157-015-1199-7
- 52 Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2005;**7**:R1072-1081. doi:10.1186/ar1789
- 53 Ramirez GA, Mason JC, Tombetti E. Pauci-immune glomerulonephritis: the ANCA-negative side of the coin. *Int J Rheum Dis* 2016;**19**:5–7. doi:10.1111/1756-185X.12836
- 54 Watts R, Lane S, Hanslik T, *et al.* Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:222–7. doi:10.1136/ard.2006.054593
- 55 Mukhtyar C, Lee R, Brown D, *et al.* Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1827–32. doi:10.1136/ard.2008.101279
- 56 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed 25 Oct 2020).
- 57 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;**315**:801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287
- 58 Charles P, Néel A, Tieulié N, *et al.* Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;**53**:532–9. doi:10.1093/rheumatology/ket381
- 59 Yoo J, Jung SM, Song JJ, *et al.* Birmingham vasculitis activity and chest manifestation at diagnosis can predict hospitalised infection in ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol* 2018;**37**:2133–41. doi:10.1007/s10067-018-4067-5
- 60 Shi Y-Y, Li Z-Y, Zhao M-H, *et al.* The CD4 Lymphocyte Count is a Better Predictor of Overall Infection Than the Total Lymphocyte Count in ANCA-Associated Vasculitis Under a Corticosteroid and Cyclophosphamide Regimen: A Retrospective Cohort. *Medicine (Baltimore)* 2015;**94**:e843. doi:10.1097/MD.0000000000000843
- 61 Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, *et al.* Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2019;**20**:58. doi:10.1186/s12882-019-1226-0
- 62 Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, *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. doi:10.1002/art.34584
- 63 Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2013;**52**:2041–7. doi:10.1093/rheumatology/ket257
- 64 Calich AL, Puéchal X, Pugnet G, *et al.* Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014;**50**:135–41. doi:10.1016/j.jaut.2014.03.002
- 65 Puéchal X, Iudici M, Calich AL, *et al.* Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: a single-centre cohort study on 114 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2019;**58**:401–9. doi:10.1093/rheumatology/key117
- 66 Caballero-Islas AE, Hoyo-Ulloa I, García-Castro A, *et al.* Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective cohort study with a clinical phenotype approach. *Rheumatol Int* 2020;**40**:1657–66. doi:10.1007/s00296-020-04661-x
- 67 Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, *et al.* Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2020;**99**:e19173. doi:10.1097/MD.00000000000019173
- 68 Merkel PA, Niles JL, Mertz LE, *et al.* Long-Term Safety of Rituximab in Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Care Res* 2020. doi:10.1002/acr.24332
- 69 Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;**68**:e83–110. doi:10.1093/cid/ciy1121
- 70 Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, *et al.* Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**304**:2381–8. doi:10.1001/jama.2010.1658
- 71 Heijl C, Harper L, Flossmann O, *et al.* Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1415–21. doi:10.1136/ard.2010.145250
- 72 Garcia-Vives E, Segarra-Medrano A, Martinez-Valle F, *et al.* Prevalence and Risk Factors for Major Infections in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: Influence on the Disease Outcome. *J Rheumatol* 2020;**47**:407–14. doi:10.3899/jrheum.190065
- 73 Ono N, Inoue Y, Miyamura T, *et al.* The Association of Airway Comorbidities With the Clinical Phenotypes and Outcomes of Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol* 2019. doi:10.3899/jrheum.190373
- 74 Lao M, Huang M, Li C, *et al.* Infectious profile in inpatients with ANCA-associated vasculitis: a single-center retrospective study from Southern China. *Clin Rheumatol* 2020;**39**:499–507. doi:10.1007/s10067-019-04779-9
- 75 Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, *et al.* Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:909–20. doi:10.1136/ard.2010.144998
- 76 Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, *et al.* Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011;**15**:e2–16. doi:10.1016/j.ijid.2010.03.025
- 77 Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, *et al.* Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw*

Open 2018;**1**:e184169. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4169

78 Roberts DM, Jones RB, Smith RM, *et al.* Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015;**57**:60–5. doi:10.1016/j.jaut.2014.11.009

79 Thiel J, Rizzi M, Engesser M, *et al.* B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther* 2017;**19**:101. doi:10.1186/s13075-017-1306-0

80 Sakai R, Tanaka E, Nishina H, *et al.* Risk of opportunistic infections in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, using a Japanese health insurance database. *Int J Rheum Dis* 2019;**22**:1978–84. doi:10.1111/1756-185X.13662

81 FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis* 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218310

82 Gapud EJ, Kronbichler A, Gauckler P, *et al.* Immunotherapy for ANCA-associated vasculitis during the COVID-19 pandemic. *Eur J Rheumatol* 2020;**7**:S121–8. doi:10.5152/eurjrheum.2020.2067

83 Hueso T, Poudroux C, Péré H, *et al.* Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020;**136**:2290–5. doi:10.1182/blood.2020008423

84 Groh M, Puéchal X, Terrier B, *et al.* Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study. *Joint Bone Spine* 2017;**84**:643–4. doi:10.1016/j.jbspin.2016.09.019

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020-2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : GERARD Martin

TITRE DE LA THESE : Risque infectieux associé au traitement d'entretien de vascularite à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles : une étude rétrospective de 89 patients

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Le traitement des vascularites à ANCA (VAA) par immunosuppresseurs a permis d'améliorer le pronostic de cette maladie mais favorise la survenue d'événements indésirables potentiellement graves, notamment des infections sévères, responsables d'une mortalité importante au cours du suivi.

Méthodes : Nous avons comparé et analysé le taux d'infection et les facteurs de risque d'infection entre le 6^{ème} et le 24^{ème} mois suivant le début du traitement d'induction par cyclophosphamide chez des patients nouvellement diagnostiqués pour une VAA au CHU de Caen entre janvier 2006 et décembre 2019. Nous avons comparé la survie sans infection sévère tardive (SIST), définie par un score Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ≥ 3 , et la survie sans infection tardive toutes sévérités confondues (SITTSC) chez les patients recevant un traitement d'entretien par rituximab ou par azathioprine. Nous avons utilisé une analyse de Cox pour identifier des facteurs prédictifs d'infection tardive.

Résultats : Dans notre cohorte, il n'y avait pas de différence significative pour la survie SIST au cours du traitement d'entretien entre le groupe rituximab et le groupe azathioprine ($p=0,65$). En revanche la survie SITTSC était plus faible dans le groupe rituximab ($p=0,03$). Les facteurs de risque d'infection sévère quel que soit le traitement d'entretien étaient le diabète, l'antécédent d'infection au moment de l'induction, la survenue d'une infection sévère au cours des 6 mois suivant l'induction, une maladie urinaire chronique, les maladies inflammatoires chroniques et une néoplasie active.

Conclusion : Le traitement par rituximab n'augmente pas le risque d'infection sévère et le choix de la stratégie préventive devrait être personnalisé selon les différents facteurs de risque d'infections tardives chez ces patients.

MOTS CLES : Vascularite à ANCA, Infection, Immunosuppresseur, Azathioprine, Rituximab

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Infectious risk associated with maintenance therapy for newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective study including 89 patients

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV) with immunosuppressants has improved the prognosis of these patients but is responsible for potentially serious adverse events, including severe infections. These adverse events are responsible for significant mortality during the follow-up.

Methods: We therefore decided to compare and analyze the infection rate and risk factors for infection between the 6th and 24th month after the cyclophosphamide induction therapy in patients with newly-diagnosed AAV at Caen University Hospital between January 2006 and December 2019. We compared the late severe infection-free survival (LSFI), defined by a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ≥ 3 , and the late infection-free survival of any severity (LIF) in patients receiving maintenance treatment with rituximab or azathioprine. We used Cox analysis to identify predictive factors of late infection.

Results: In our cohort, there was no significant difference in LSFI survival during maintenance therapy between the rituximab group and the azathioprine group ($p=0.65$). In contrast, LIF survival was lower in the rituximab group ($p=0.03$). Risk factors for severe infection regardless of maintenance therapy were diabetes, history of infection at induction, occurrence of severe infection within 6 months of induction, chronic urinary tract disease, chronic inflammatory disease, and active neoplasia.

Conclusion: Rituximab treatment does not increase the risk of severe infection and the choice of preventive strategy should be individualized according to the different risk factors for late infections in these patients.

KEY WORDS: ANCA-associated vasculitis, Infection, Immunosuppressant, Azathioprine, Rituximab