



A cytologic diagnosis of BRAF^{V600E} Erdheim-Chester disease on pericardial fluid

P. Chasseur¹, M. Kyriakopoulou², B. Vokaer¹, I. Beukinga³, R. Casado Arroyo², E. Cogan¹, B. Couturier¹

¹ Internal Medicine Unit, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Anderlecht, Belgium

² Cardiology Unit, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Anderlecht, Belgium

³ Immunobiology, Hematology and Transfusion Unit, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Anderlecht, Belgium

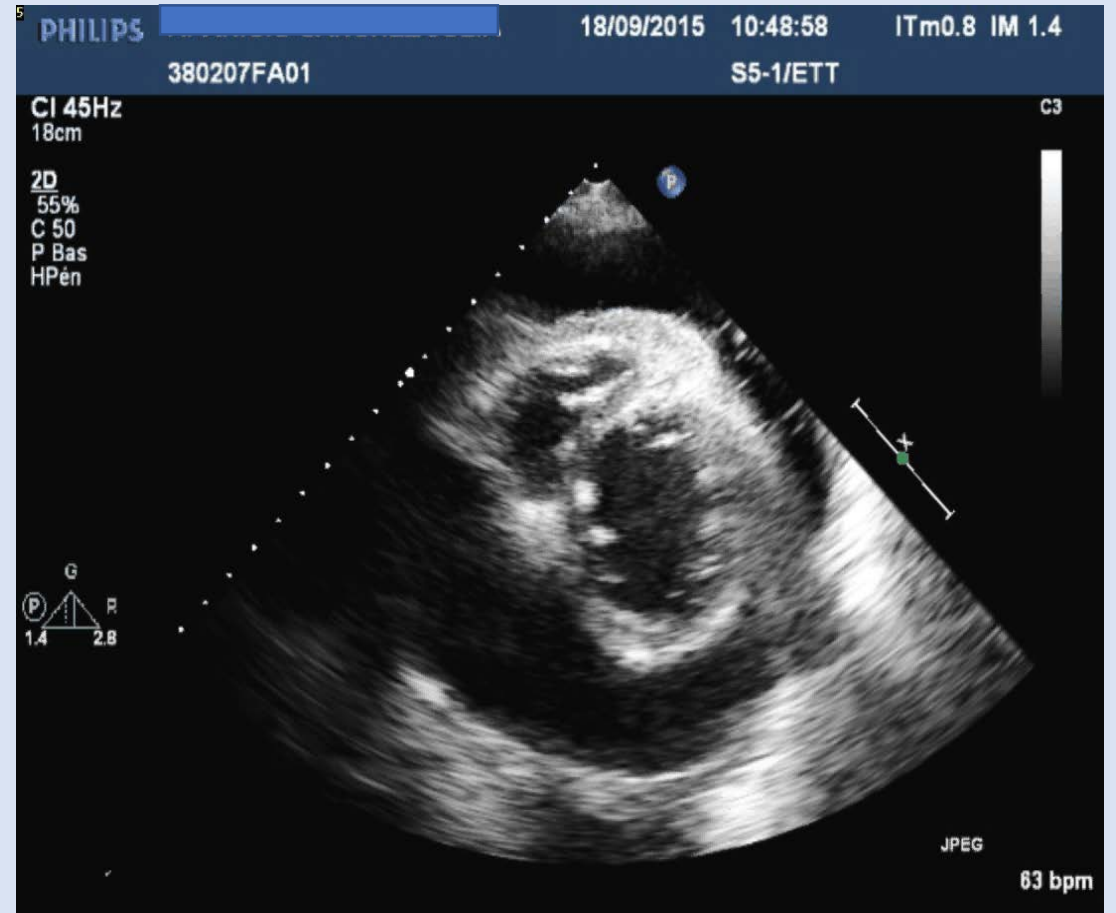
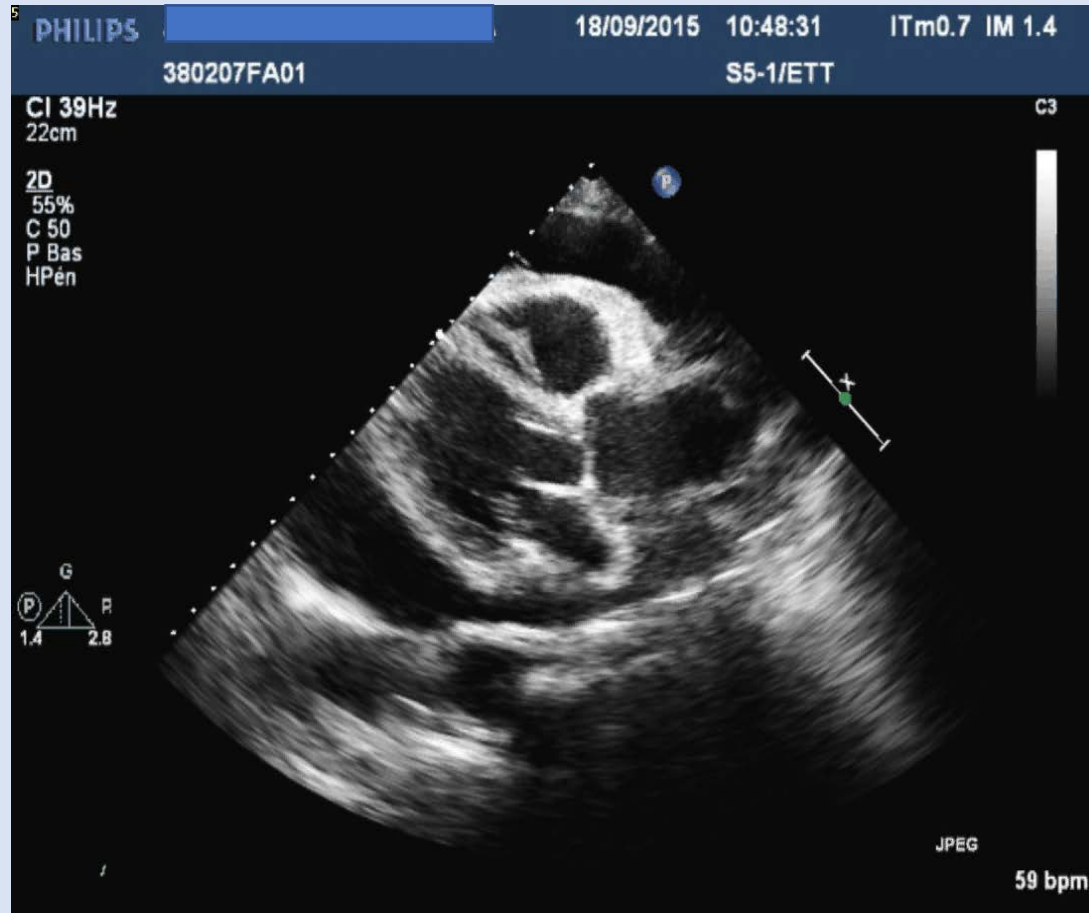
- **Admission to the emergency unit**
- **Resting dyspnea and orthopnea for two weeks**
- **Physical signs of major right-sided heart failure**
- **Giant xanthelasma**
- **Progressive bilateral exophthalmos causing partial loss of vision**
- **Bone pain in the lower limbs**
- **Two-year history of hormonosensitive breast cancer stable under tamoxifen**

Giant xanthelasma

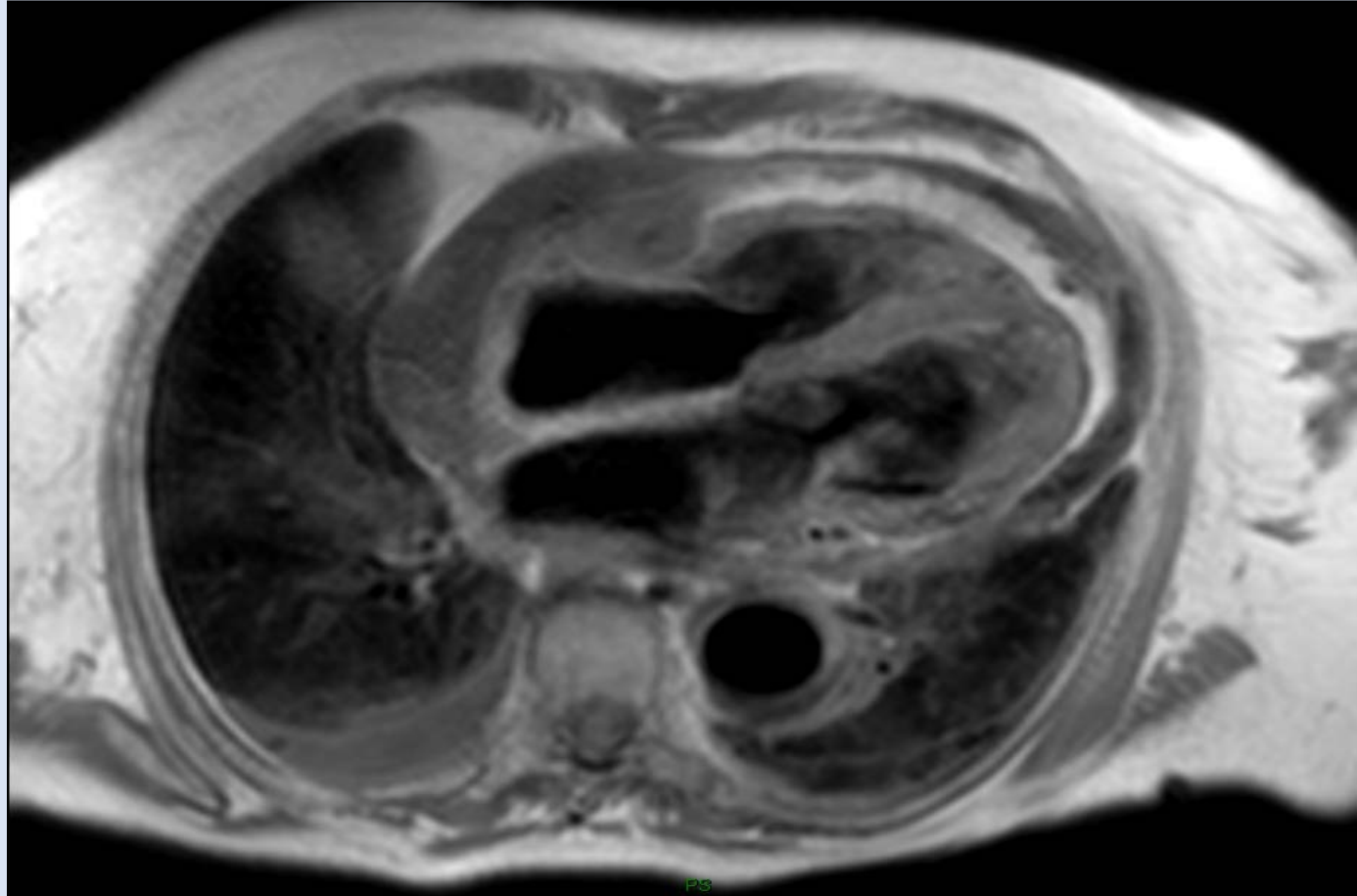


MEDICAL EXAMS

ECHOCARDIOGRAPHY



CARDIAC MRI

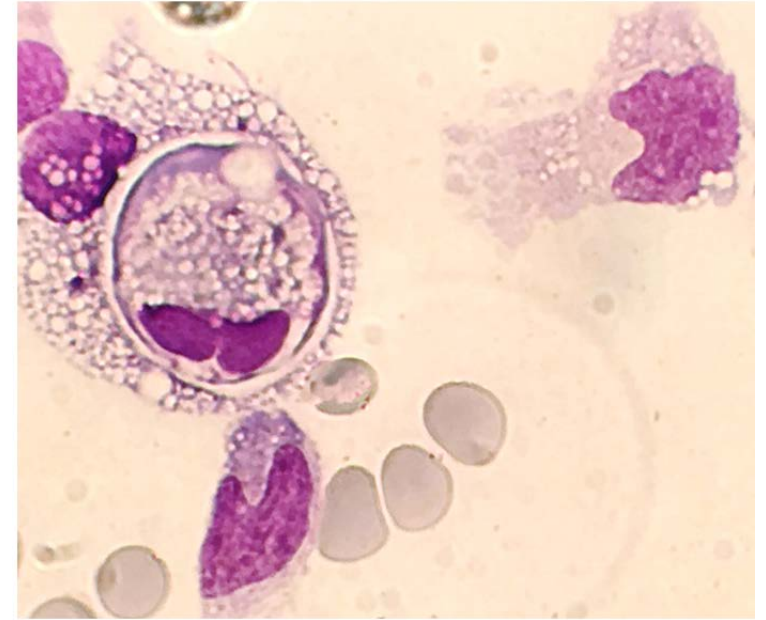




Hôpital
Erasmé



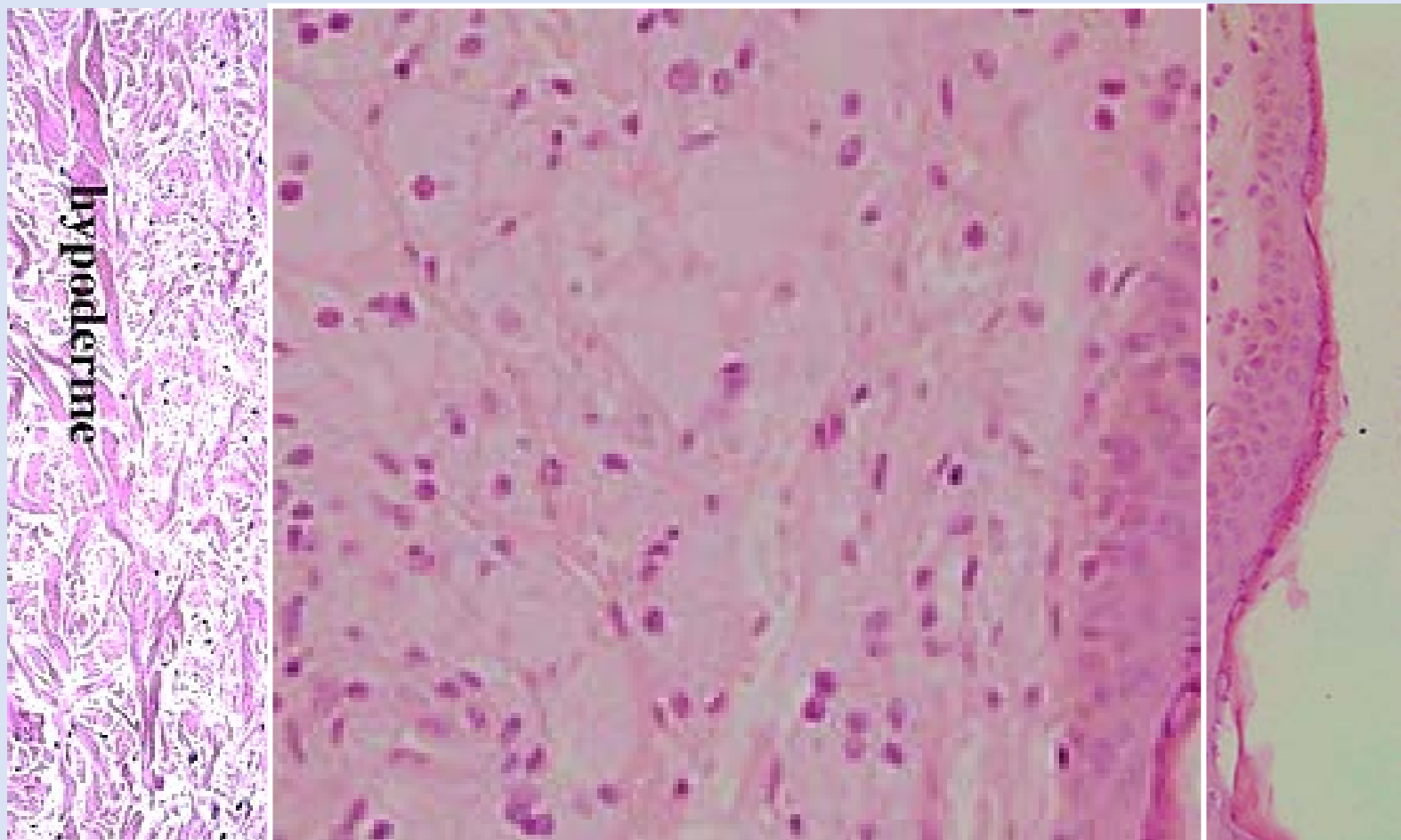
ULB



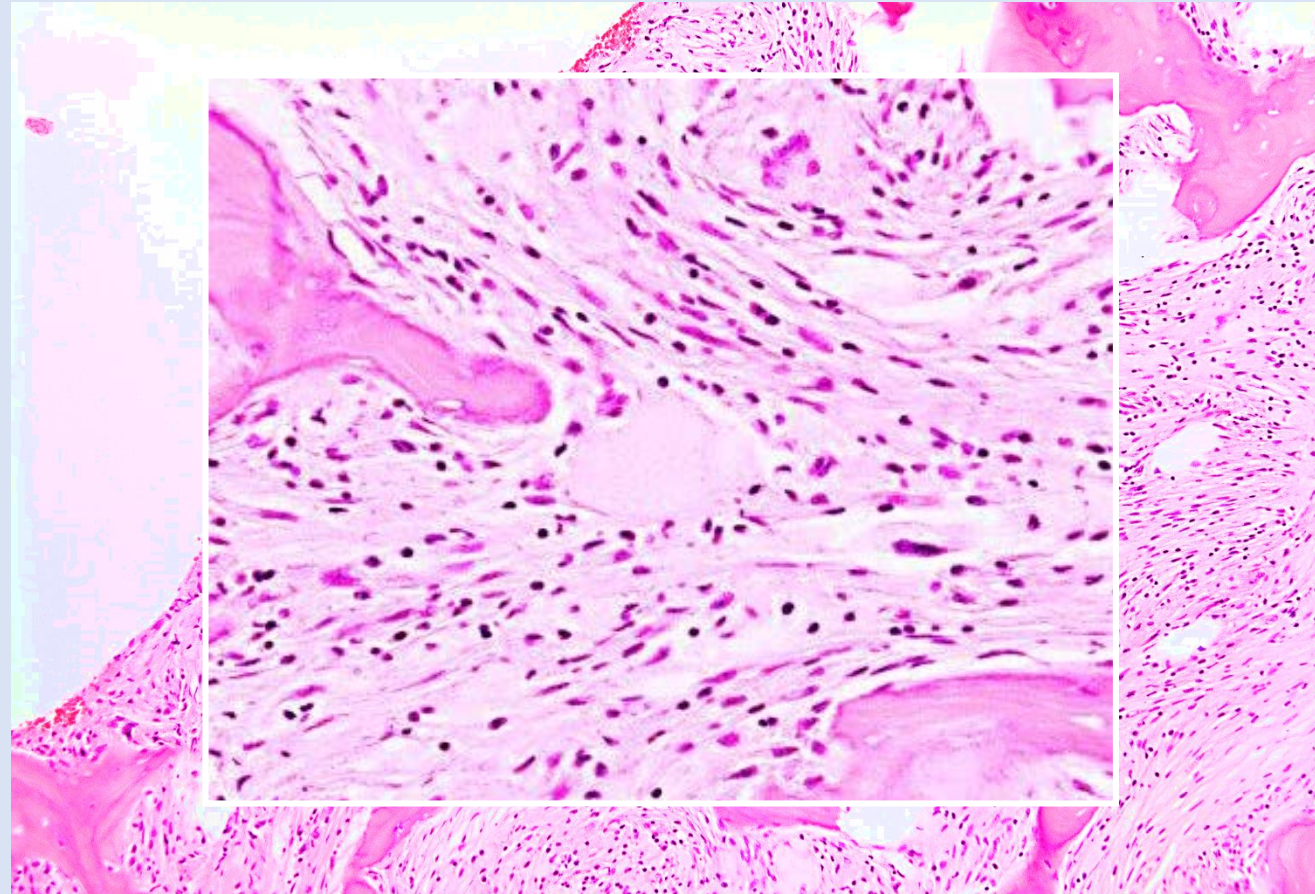
EMERGENCY PERICARDIOCENTESIS
and ANATOMOPATHOLOGY OF THE PERICARDIAL FLUID

FOAMY HISTIOCYTES CD68+ CD1a-

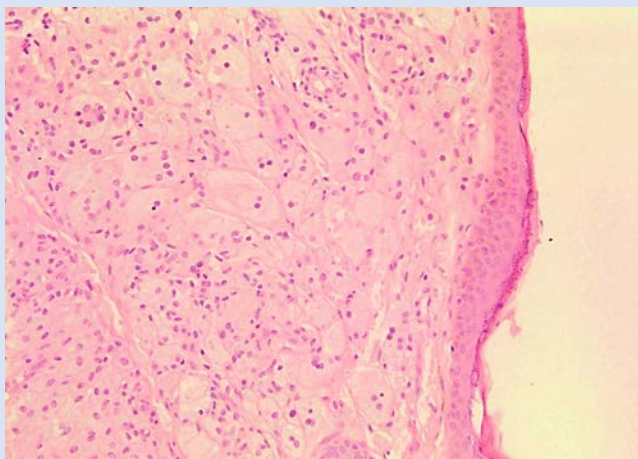
Cutaneous biopsy of the upper lid



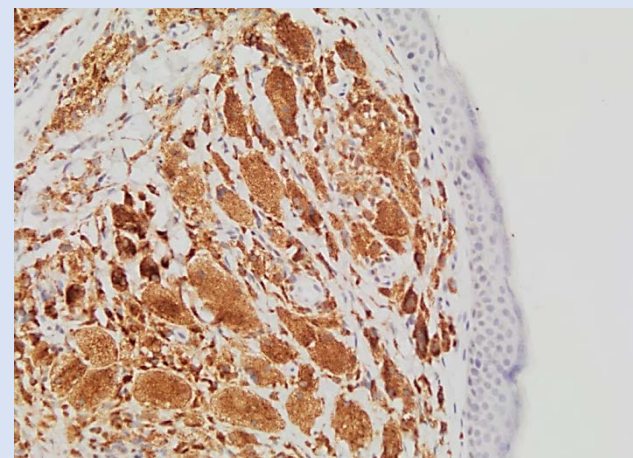
Bone biopsy (right femur)



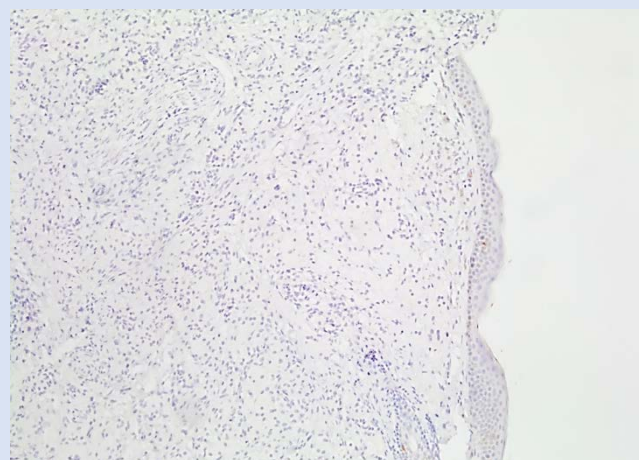
Cutaneous biopsies of the upper lid



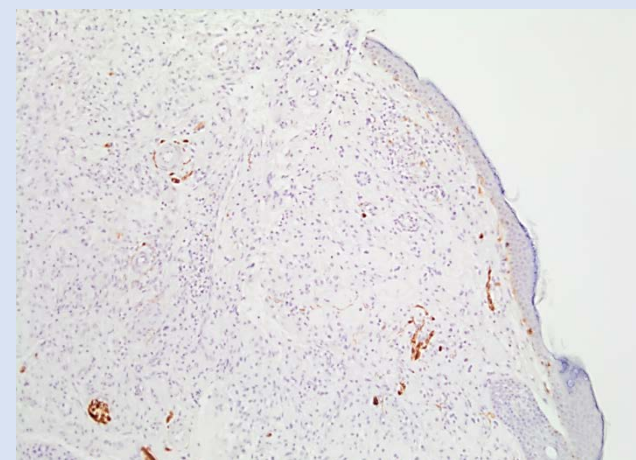
H-E



CD68

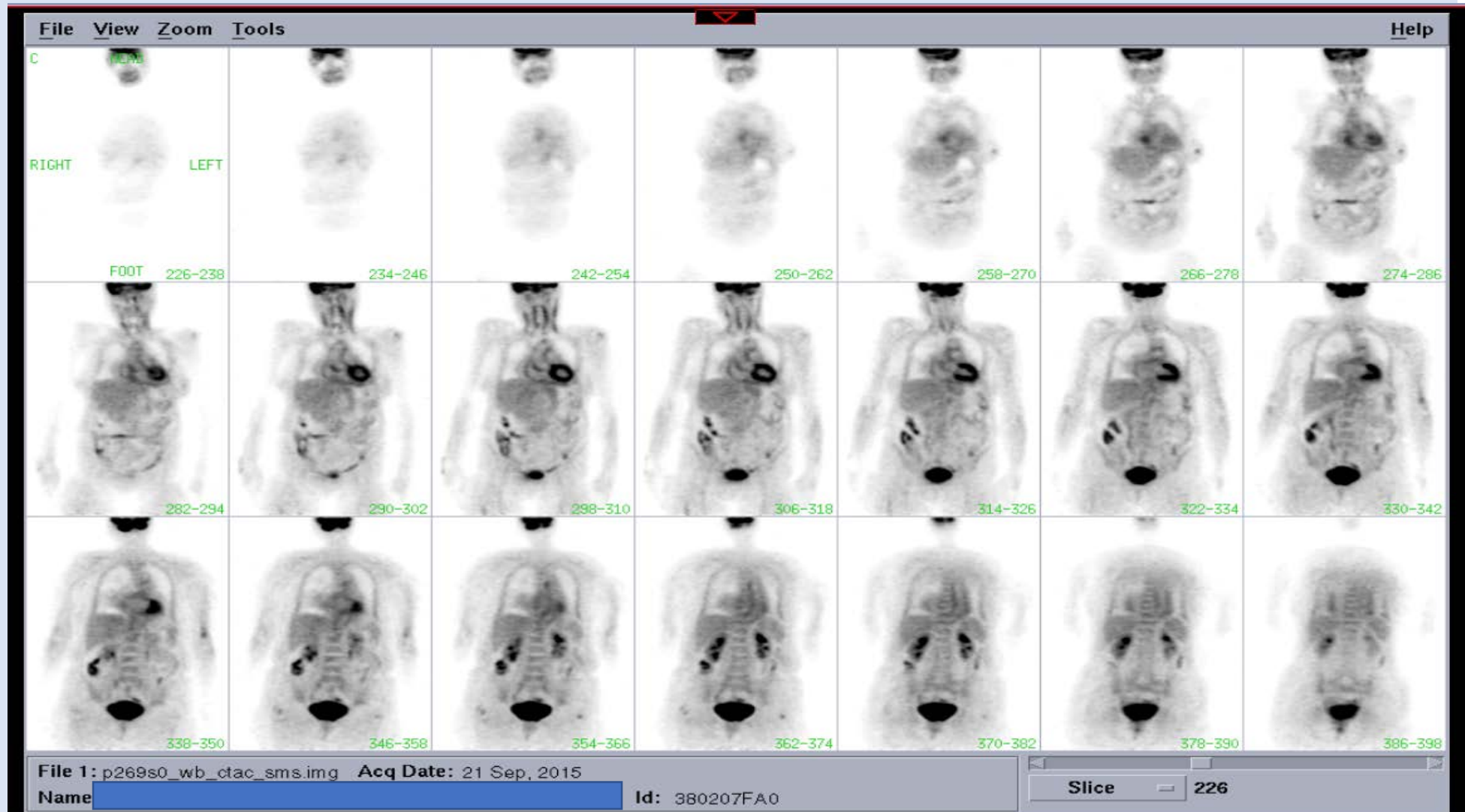


CD1a

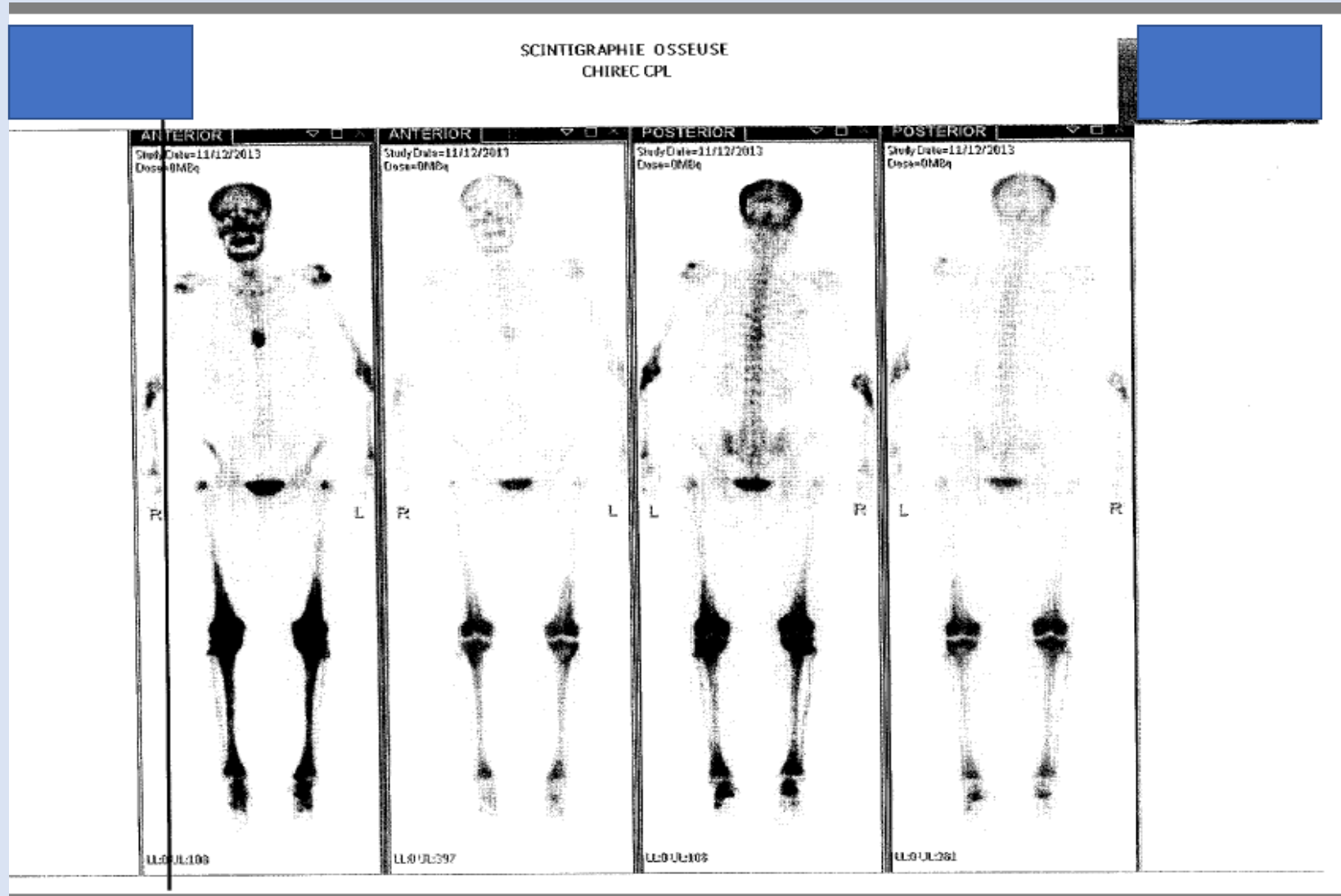


PS-100

PET CT



BONE SCINTIGRAPHY



So let's
summarize...



- **Massive cardiac tamponade, foamy histiocytes CD68+, CD1a and S100- on pericardial fluid, bone and cutaneous biopsies**
- **Xanthelasma**
- **Exophthalmos**
- **Bone pain in the lower limbs with bilateral symmetric osteosclerosis of the diaphysis and metaphysis of the long bones**
- **Retro orbital, bone, pericardial and periaortic hypermetabolic lesions on PET CT**

- **ECD with:**

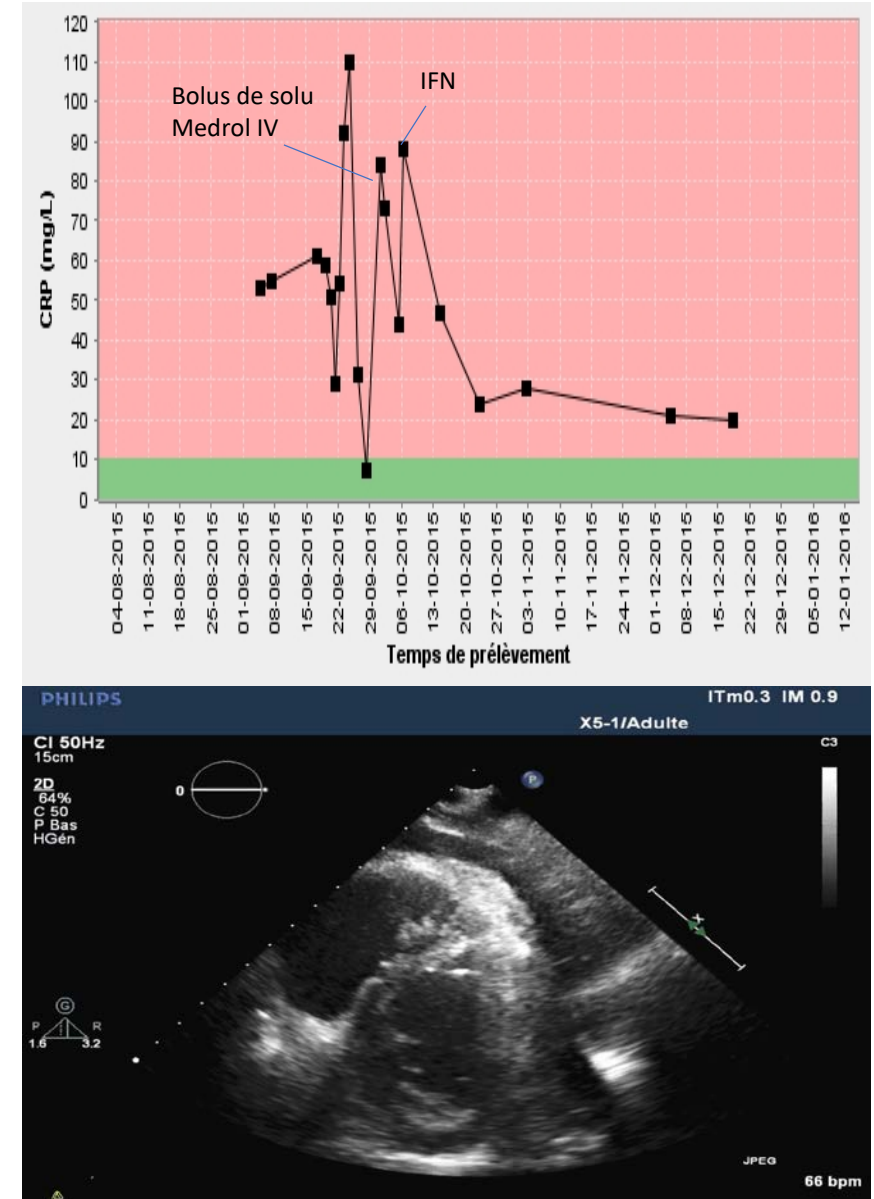
- **Cardiac**
- **Retro orbital**
- **Cutaneous**
- **Osseous manifestations**

- **FURTHER PCR ANALYSIS**

DEMONSTRATED THE PRESENCE of V600E BRAF MUTATION on pericardial fluid

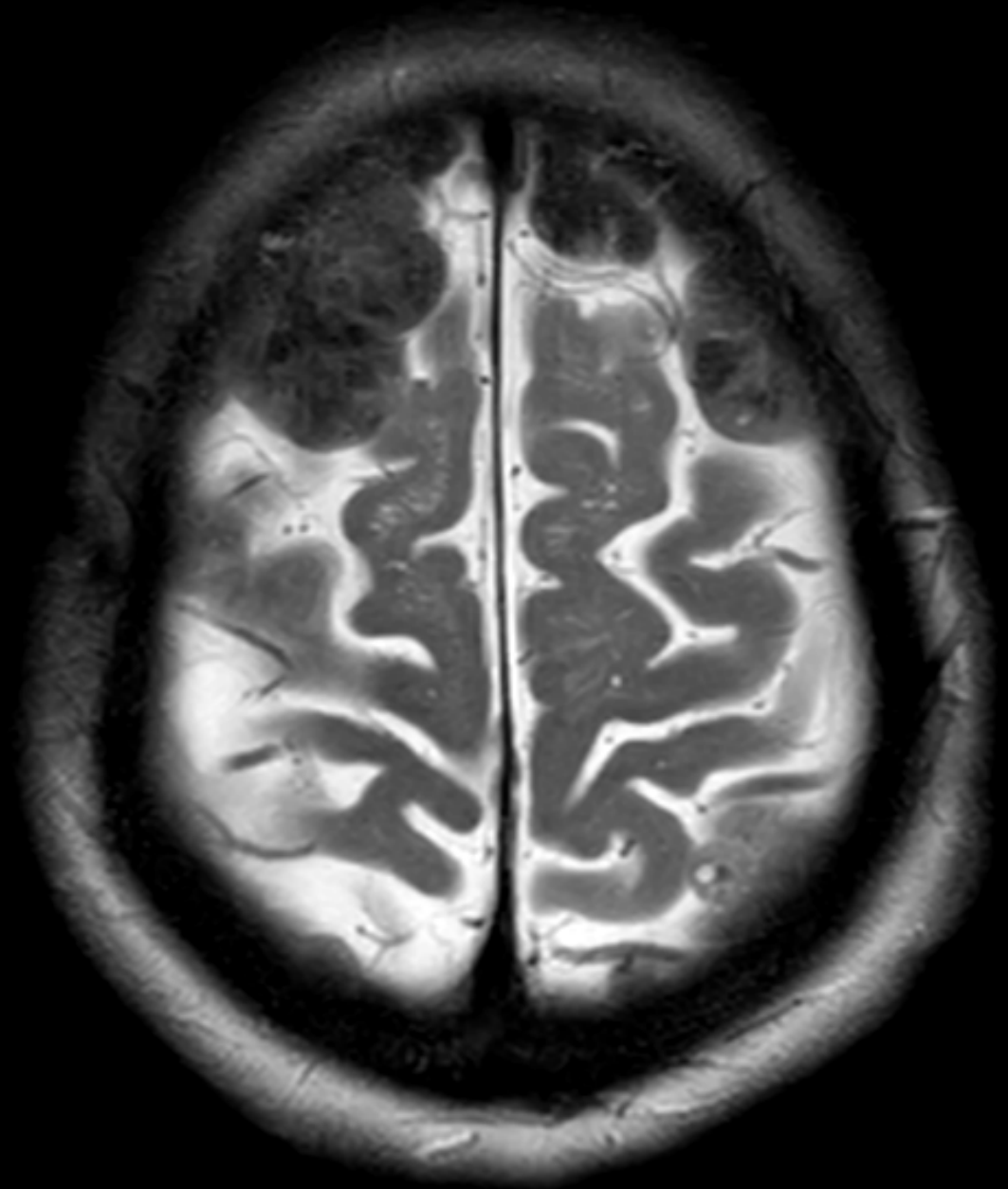
TREATMENT

- Methylprednisolone bolus 500 mg daily, 3 days
- Subcutaneous injections of pegylated alpha-IFN (135 mcg weekly)
- Partial regression of inflammatory markers and pericarditis one month later (residual pericardial effusion of 350 cc)



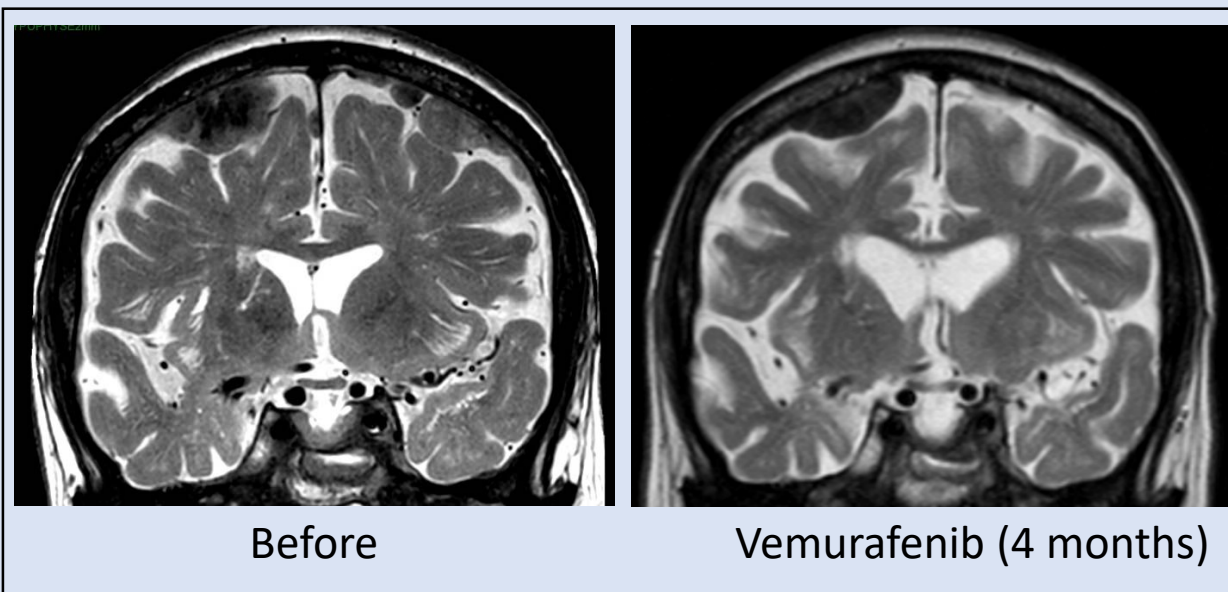
Evolution

- Severe neutropenia and weight loss ⇨ STOP IFN
- Headaches ⇨ Brain MRI revealing multifocal pseudotumoral masses infiltrating the dura mater
- **Administration of vemurafenib, a selective BRAF inhibitor**



Evolution with vemurafenib

- Pericarditis almost resolved
- Cerebral masses decreased by 50% after two months
- No adverse effects



Discussion and conclusion

- Massive cardiac tamponade is uncommon as first presentation of the disease
- Detection of pathogenetic histiocytes CD68+, CD1a- and BRAF V600E mutation on pericardial fluid of ECD patients are uncommon
- Efficacy of vemurafenib in case of ECD with cardiac and CNS involvement
- Vemurafenib inducing progression of breast cancer?

THANK YOU FOR YOUR
ATTENTION

Maladie Erdheim Chester

- Maladie systémique rare
- Histiocytose non Langheransienne
- Décrite pour la première fois en 1930 par William Chester sous le nom de 'granulomatose lipidique'
- +/- 500 cas décrits dans la littérature à ce jour
- Majorité des patients diagnostiqués entre 40 et 70 ans (âge moyen: 55 ans)
- Prédominance masculine de 73%

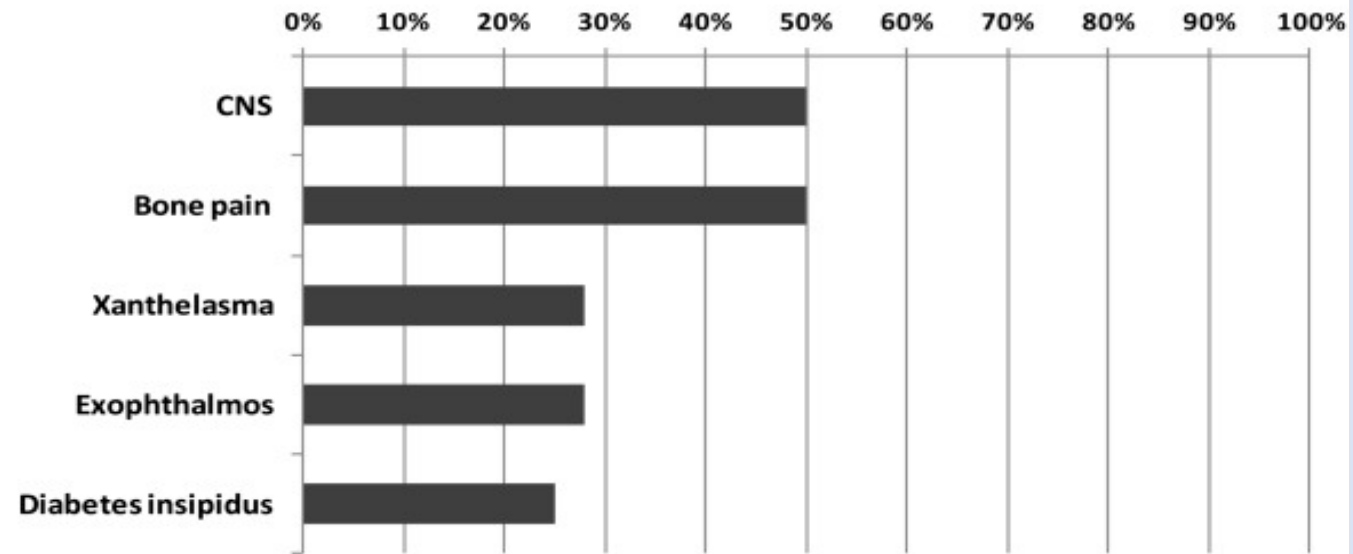
Pathogenèse

- Pathologie d'origine clonale ?
- Mutation BRAFV600E présente chez 38 à 68% des patients, 100% cas si techniques suffisamment sensibles utilisées
- Mutation NRASQ61R
- Activation protéine kinase mitogène
- Prolifération histiocyttaire avec élévation des taux de cytokines pro-inflammatoires IFN α , IL-12, monocyte chemotactic protein-1 et diminution des taux d'IL-4 et d'IL-7
- Origine mutation?
- Quid des patients BRAFV600E (-)?
- Quid de la dysregulation immune?

ECD Manifestations cliniques

- Maladie systémique avec manifestations multiples:
 - Os longs - 96%
 - Vaisseaux et rétropéritoine (59%)
 - Coeur (57%)
 - Poumons (46%)
 - SNC (41%)
 - Peau (27%)
 - Glande pituitaire et orbites (22%)

A Clinical Findings



B Radiographic Abnormalities

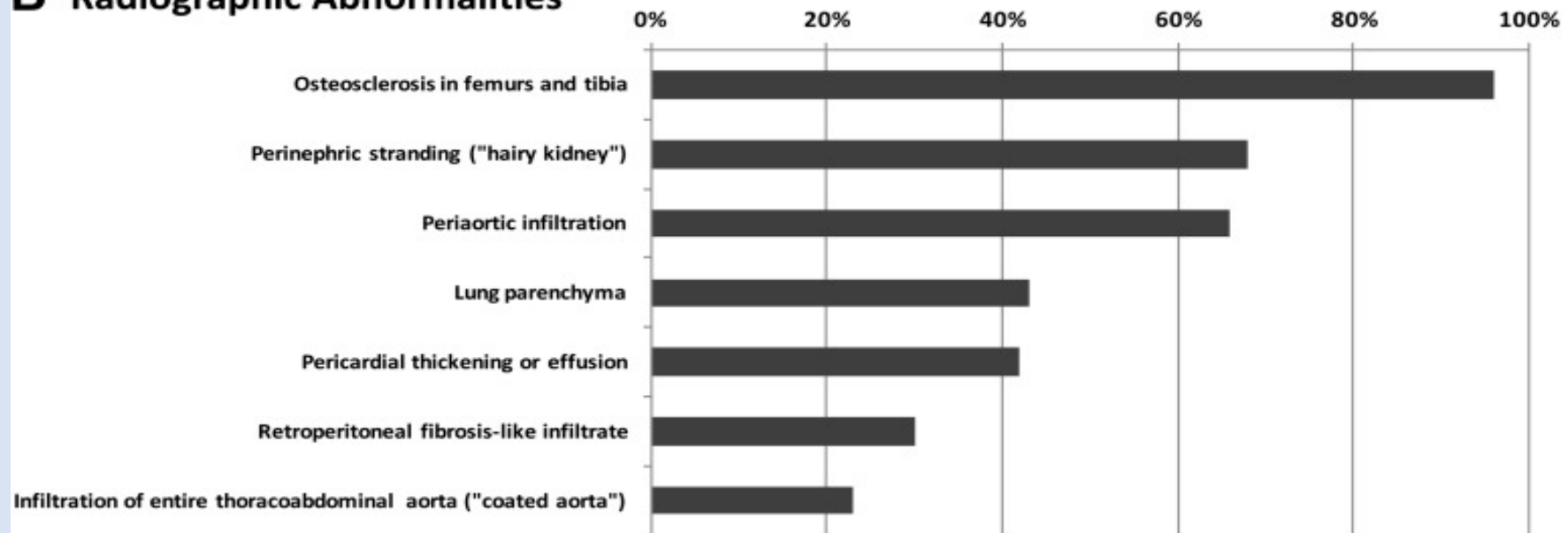


Table 4

Baseline clinical evaluation recommendations for patients diagnosed with ECD

Medical history	Radiological evaluation	Physical examination	Laboratory evaluation
Constitutional: fevers, night sweats, fatigue HEENT: double vision, retro-orbital pain Cardiovascular: dyspnea, orthopnea Pulmonary: dyspnea, cough Musculoskeletal: bone pain Dermatologic: xanthelasma, rash Endocrine: polydipsia/polyuria, gynecomastia, decreased libido Neurologic: ataxia, dysarthria, dysphagia, cognitive decline Psychiatric: depression, disinhibition, inappropriate laughing or crying	All patients CT chest, abdomen, and pelvis PET/CT including distal extremities MRI brain with contrast and detailed examination of the sella turcica Cardiac MRI Selected patients based on symptoms or organ involvement MRI orbit with contrast Renal artery ultrasound High-resolution CT chest Pulmonary function tests Testicular ultrasound Electromyography	HEENT: xanthelasma, exophthalmos Cardiac: hypertension, irregular pulse, cardiomegaly, murmurs, ECG abnormalities Pulmonary: diminished aeration, rales Neurologic: disconjugate gaze, cranial nerve palsies, dysarthria, ataxic or magnetic gait, hyperreflexia Psychiatric: pseudobulbar affect	Complete blood count with differential Comprehensive metabolic panel Erythrocyte sedimentation rate C-reactive protein Morning urine osmolality Morning serum cortisol TSH and free T4 Prolactin, testosterone (males), LH, FSH Vitamin B12, thiamine levels <i>BRAF</i> V600 genotyping

Criteres diagnostiques histologiques

- En corrélation avec contexte clinique et radiologique
- **Caractéristiques histopathologiques:**
 - Histiocytes spumeux / lipidiques entourés de fibrose
 - Cellules géantes de Touton
 - Caractéristiques immunohistochimiques:
 1. **ECD histiocytes + pour CD68, CD163, et facteur XIIIa, rarement positifs pour S100**
 2. **ECD histiocytes – pour CD1a et Langerine (CD207)**
 - **DD avec LCH, + CD1a et Langerine**
- Biopsies osseuses (décalcifiées) → non utilisables pour analyse génétique
- Nécessité de multiplication des prélèvements
- Histiocytes spumeux parfois discrets!

Génétique

- Recherche de la mutation BRAF V600 E indispensable
- Test influencé par la proportion d'histiocytes présents au sein du tissu biopsié
- Mutation plus difficile à identifier au sein du tissu osseux
- Mutation négative BRAF V600 E à confirmer par:
 - ✓ > 1 modalité génotypique
 - ✓ Génotype au sein > 1 site anatomique
- Recherche par tests moléculaires / IHC (Ac ><mutant spécifique) – sensibilité et spécificité à 95%

Traitement

- Peu d'études prospectives
- Recommandé pour tous les patients excepté les patients asymptomatiques
 - IFN alpha-2-a et IFN alpha-pegylé
 - Inhibiteurs des Sérine/thréonine kinases: vemurafenib
 - Thérapie anti-cytokine (anakinra, infliximab, tocilizumab)
 - Corticostéroïdes, chimiothérapie par cytotoxique, radiothérapie et chirurgie

IFN alpha

- Traitement avec le plus haut niveau de recommandation (grade 2C)
- Survie globale significativement améliorée et facteur indépendant de survie prolongée*
- Dose IFNalpha de 3 Miu 3X/semaine définie comme dose standard**
- Dose insuffisante pour les atteintes cardiaques et du SNC*** → dose d'IFNalpha 18 MIU/semaine est recommandée

IFN alpha

- Effets secondaires nombreux
 - Fièvre, fatigue, état grippal, myalgies, arthralgies
 - Dépression et TS
 - Alopécie, prurit
 - Toxicité hépatique avec ↑ TA
 - Myélosuppression
- PEG-IFN-alpha plus efficace et généralement mieux toléré (analogie R/ hépatite C)

Inhibiteurs sérine-thréonine kinases, Vemurafenib

- Inhibiteurs mutation BRAFV600E
- Amélioration clinique et radiologique*
- Effets II: fatigue, arthralgies, céphalées, développement de carcinomes cutanés
- Durée optimale du traitement, conséquence arrêt du traitement, effets II à long terme inconnus

Traitement

Table 5

Treatment recommendations for ECD patients

Therapy	Treatment	Dose and schedule	Level of recommendation*	Comment
Clinical trial (first or second-line treatment)	Vemurafenib (NCT01524978)	480-960 mg PO twice daily [†]	Grade C2	Dramatic efficacy described in 3 cases ⁸¹ and anecdotal experience with off-label use are known. Enrollment in prospective clinical trial is essential to document efficacy and potential toxicities as well as determine duration of therapy.
	Tocilizumab (NCT01727206)	Per clinical trial guideline	Grade C2	Phase II clinical trial of this anti-IL6 antibody in ECD is underway based on rationale of systemic elevation of IL-6 documented in ECD patients. ¹⁴
	Sirolimus and prednisone (ACTRN12613001321730)	Per clinical trial guideline	Grade C2	Prospective trial underway based on concept of interfering with immune dysregulation in ECD. Moreover, recent identification of activating <i>RAS</i> mutation in ECD ¹² may provide rationale for mTOR inhibition by sirolimus in certain ECD patients.
First-line	PEG-IFN α ¹⁵	135 μ g SC/wk (standard dose) or 180 μ g SC/wk (high dose)	Grade C2	Currently the therapy with largest clinical evidence-base in ECD. ⁵⁹⁻⁶² Case series have demonstrated survival benefit with the use of some form of IFN- α . ⁴⁵ High-dose IFN- α ended for patients with CNS or cardiac involvement. ⁶¹
	IFN- α ¹⁵	3 mIU SC TIW (standard dose) or 6-9 mIU SC TIW (high dose)	Grade C2	Optimal duration of therapy unknown but use up to 3 y has been described. ⁶²

Thérapie anticytokine

- Anakinra, IL-1R antagonist, dose 1-2 mg/kg/jour
 - Effet observé chez 5 patients *
 - Efficace en cas de douleurs osseuses
 - 1 cas de manifestation cardiaque traitée avec succès**
 - Pas d'effet décrit en cas d'atteinte du SNC
- Infliximab, AC anti TNF alpha***
- Tocilizumab, AC anti IL6, étude en cours

Corticostéroïdes, chimiothérapie cytotoxiques, radiothérapie et chirurgie

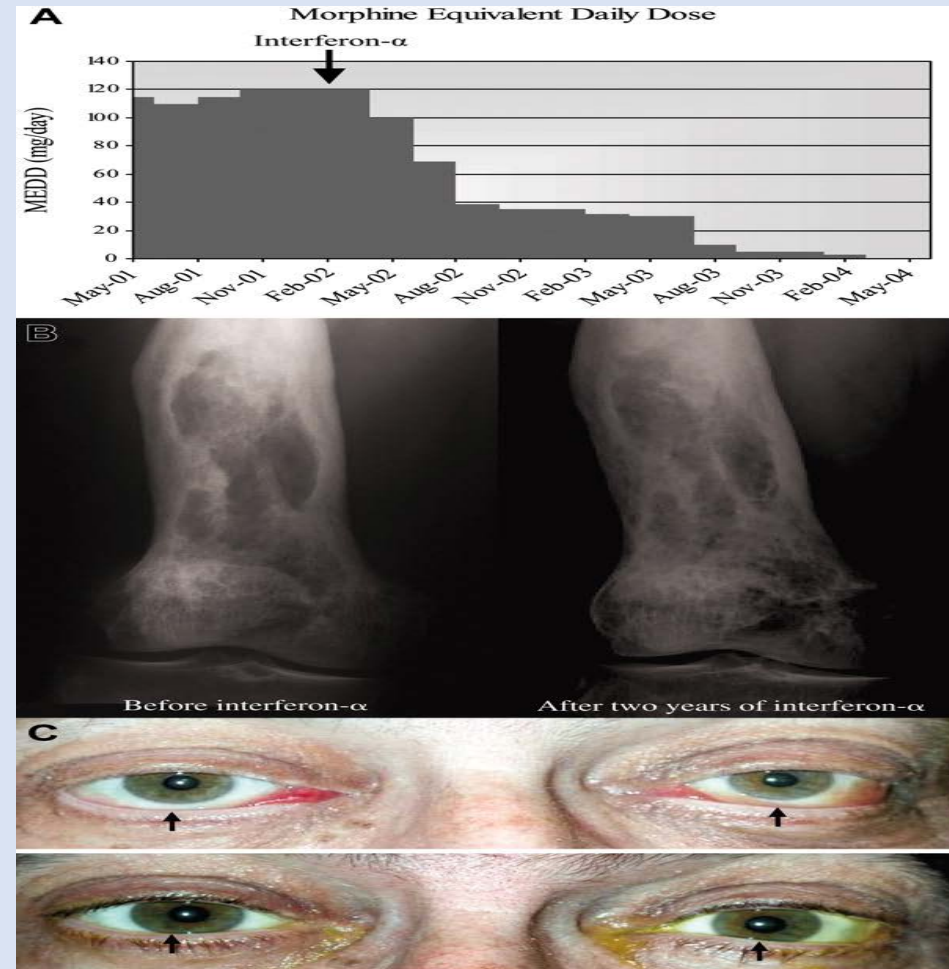
- Vincristine, Anthracycline, cyclophosphamide
- Corticostéroïdes: R/ symptomatique
- Cladribine : Analogue purine, LCH, peu de données
- Sirolimus et prednisone: étude en cours
- Radiothérapie palliative

Références bibliographiques

- Fadi Braiteh, Cynthia Boxrud, Bitá Esmali, and Razelle Kurzrock, Successful treatment of Erdheim Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon alpha, Blood, 1 november 2005, volume 106, number 9
- Bitá Esmali, Amir Ahmadi, Rosa Tang, Jade Schiffman, Razelle Kurzrock, Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease, American Journal of Ophtalmology
- Julien Haroche, Zahir Amoura, Salim G. Trad, Bertrand Wachsler, Philippe Cluzel , Philippe A. Grenier, Jean-Charles Piette, Variabilité in the efficacy of interferon alpha in Erdheim Chester disease by patients and site of involvement, Arthritis and rheumatism, vol 54, N°10, octobre 2006, pp. 3330-3336
- Hiroshi I. Suzuki, Noriko Hosoya, Kiyoshi Miyagawa, Satoshi Ota, Hiroko Nakashima, Noriko Makita, Mineo Kurokawa, Erdheim Chester disease, multisystem involvement and management with interferon alpha, Leukemia Research, 34, (2010), e21-24
- Julien Haroche, Fleur Cohen-Aubart, Jean-Francois Emile, Laurent Arnaud, Philippe Maksud, Frederic Charlotte, Philippe Cluzel, Aurélie Drier, Baptiste Hervier, Neila Benamuer, Sophie Besnard, Jean Doandieu, Zahir Amoura, Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600 E mutation, Blood, 28 february 2013, volume 121, number 9
- Julien Haroche, Fleur Cohen)Aubart, Jean-Francois Emile, Philippe Maksud, Aurélie Drier, Dan Tolédano, Stéphane Barete, Frédéric Charlotte, Philippe Cluzel, Jean Donadieu, Neia Benameur, Philippe A.Grenier, Sophie Besanrd, Jean-Paul Ory, Francois Lifermann, Ahmed Idbaih, Brigitte Granel, Bruno Graffin, Baptiste Hervier, Laurent Arnaud, Zahir Amoura, Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF V600E mutated Erdheim Chester disease, Journal of Clinixal Oncology, Vol 33, number 5, February 10, 2016
- *Systemic perturbation of cytokine and chemokine network in Erdheim-Chester disease, a single-center series of 37 patients, Blood 2011, 117:2783*
- *Erdheim Chester disease, Clinical and radiologic characteristics of 59 cases, Medicine, 1996, 75, 157*
- Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim Chester disease, Blood 07/2014, vol 124, N°4

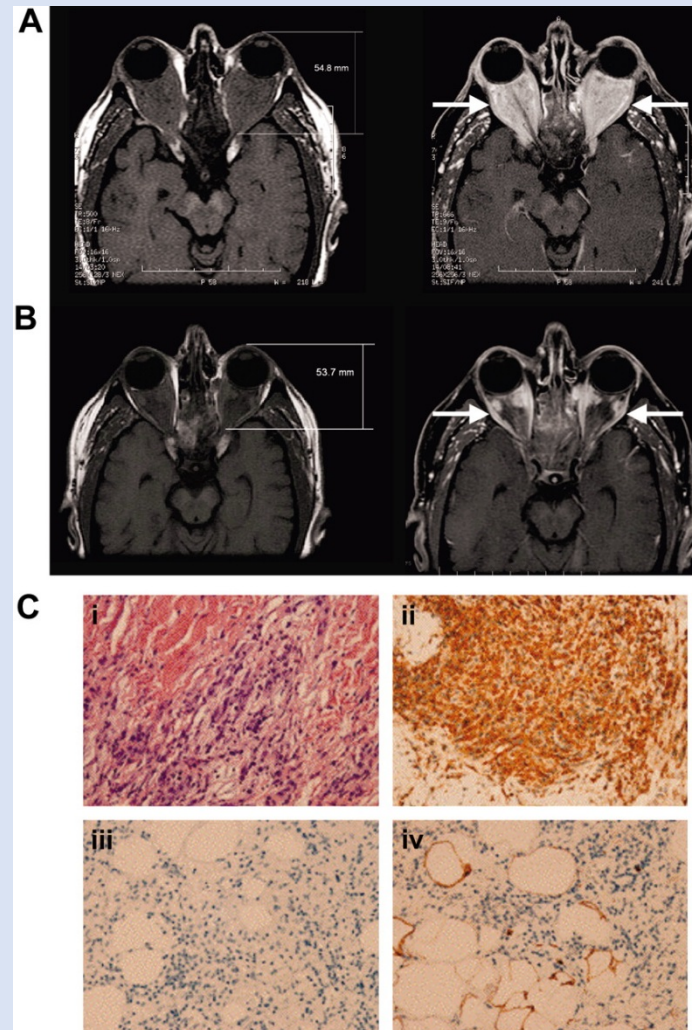
Merci de votre attention

Response to interferon- α in patients 2 and 3.



Fadi Braiteh et al. Blood 2005;106:2992-2994

Retro-orbital and retroperitoneal disease in patient 1.



Fadi Braiteh et al. Blood 2005;106:2992-2994

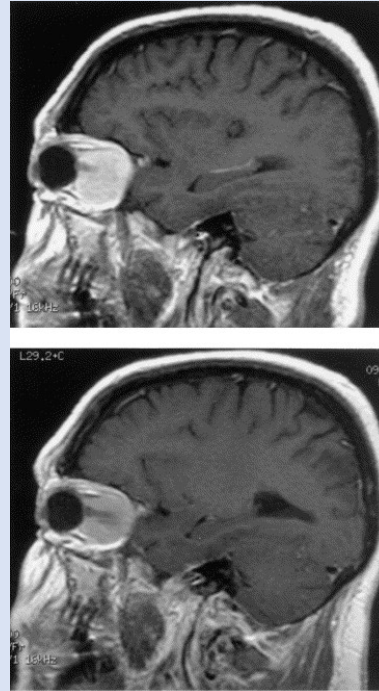


FIGURE 1. Magnetic resonance imaging of orbit. (Top) Extensive retrobulbar soft tissue mass is seen on the T1-weighted image. (Bottom) After 2 months of interferon therapy, the extent of retrobulbar infiltration has decreased.

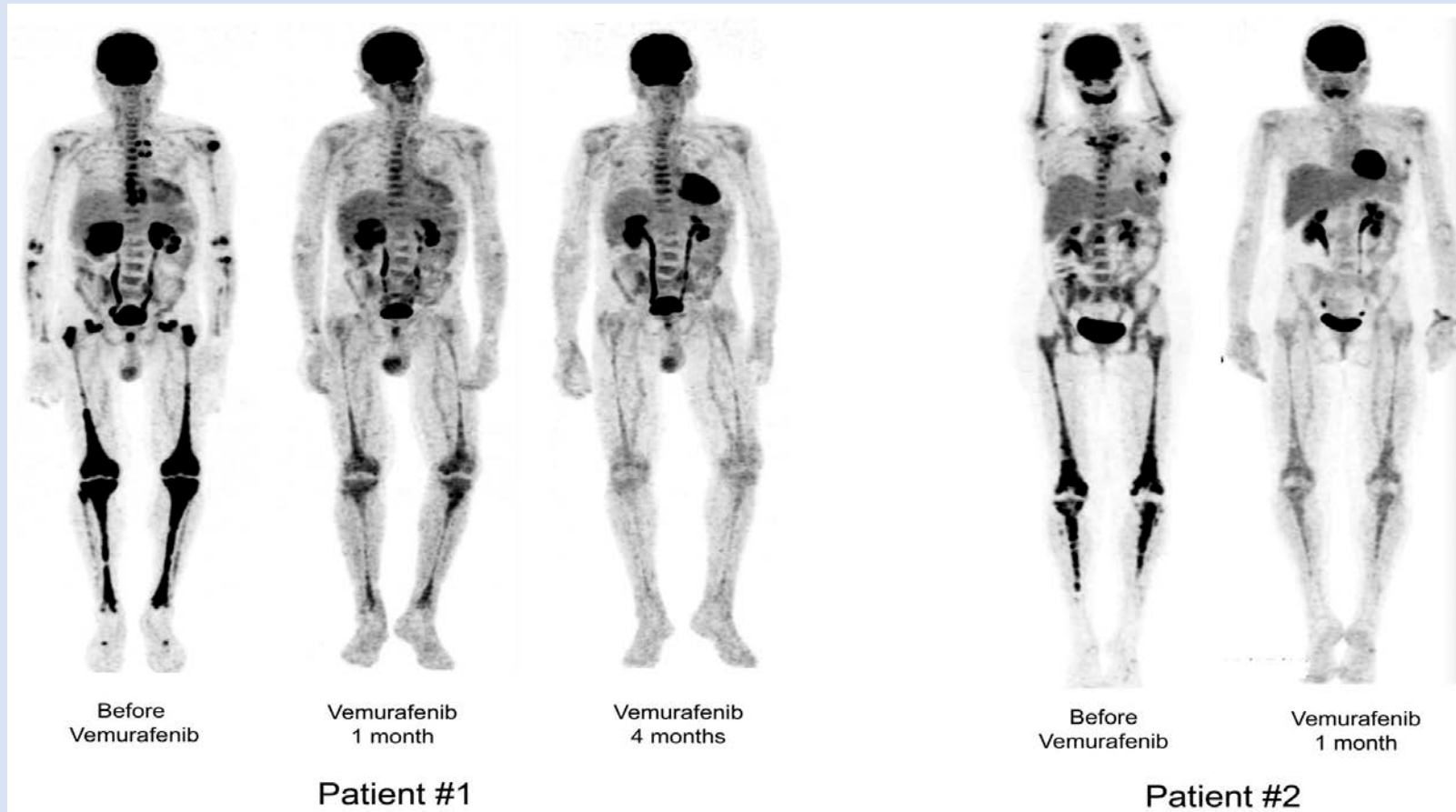
Bitá Esmali, Amir Ahmadi, Rosa Tang, Jade Schiffman, Razelle Kurzrock

Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease

American Journal of Ophthalmology, Volume 132, Issue 6, 2001, 945–947

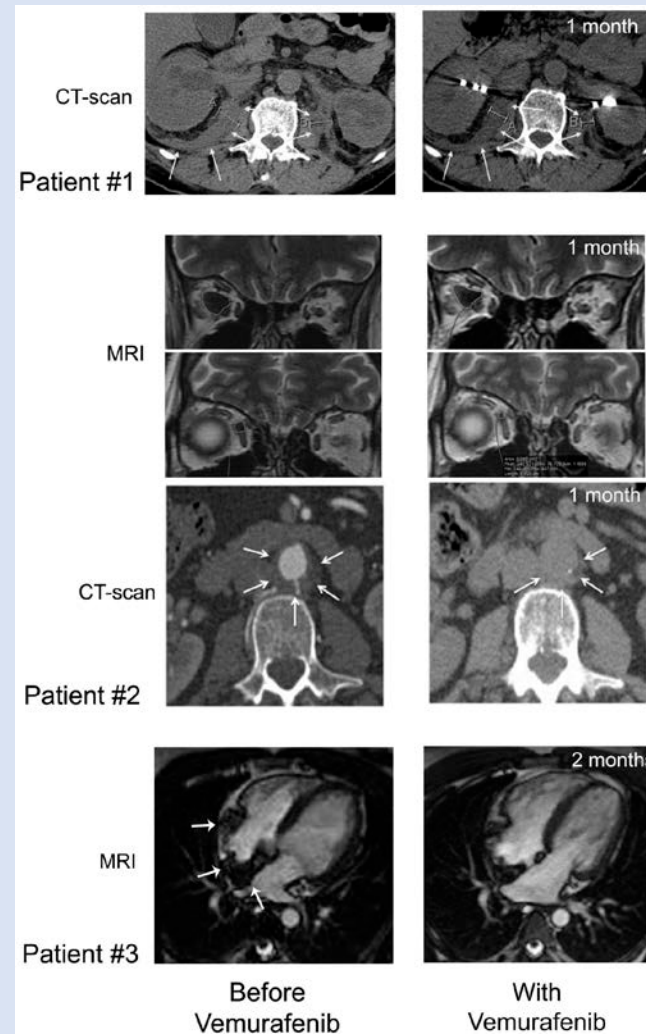
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(01\)01141-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(01)01141-2)

Sequential PET. Patient no. 1 (left): Sequential PET showing high initial pathologic uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in soft tissue and bones before vemurafenib treatment, and significantly less uptake after 1 month and major regression after 4 months of v...



Julien Haroche et al. Blood 2013;121:1495-1500

CT scan and MRI imaging assessment.



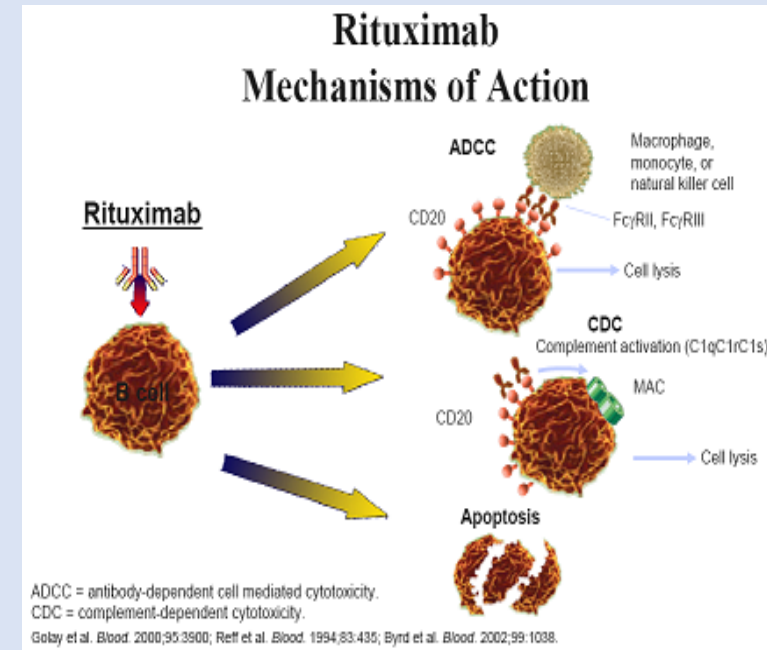
Julien Haroche et al. Blood 2013;121:1495-1500

1.3 Sévérité des atteintes: BVAS-WG score

BVAS for Wegener's Granulomatosis Evaluation Form			
Tick box (☐ or ☐) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.) ☐ Tick box only if the abnormality is persistent disease activity since the last assessment and not worse within the previous 28 days. ☐ Tick box only if the abnormality is newly present or worse within the previous 28 days. ☐ If no items are present in any section, tick "none". Major items are in bold and marked with * All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active disease. Use "OTHER" category as needed.			
1. Clinic ID: _____ 2. Patient ID: _____ 3. Patient name code: _____ 4. Date form completed: _____ day - _____ month - _____ year 5. Visit ID: _____			
6. GENERAL a. arthralgia/arthritis ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 b. fever ($\geq 38.0^\circ\text{C}$) ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1		13. RENAL a. hematuria (no RBC casts) ($\geq 1+$ or $>10\text{ RBC/hpf}$) ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 b. * RBC casts ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 c. * rise in creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).	
7. CUTANEOUS a. purpura ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 b. skin ulcer ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 c. * gangrene ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1		14. NERVOUS SYSTEM a. * meningitis ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 b. * cord lesion ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 c. * stroke ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 d. * cranial nerve palsy ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 e. * sensory peripheral neuropathy ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 f. * motor mononeuritis multiplex ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1	
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES a. mouth ulcers ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 b. conjunctivitis/episcleritis ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 c. retro-orbital mass/proptosis ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 d. * scleritis ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 e. * retinal exudates/hemorrhage ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1		15. OTHER (describe all items and * items deemed major) _____ ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 _____ ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 _____ ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 _____ ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1	
9. EAR, NOSE & THROAT a. bloody nasal discharge/nasal crusting/ulcer ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 b. sinus involvement ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 c. swollen salivary gland ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 d. subglottic inflammation ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 e. conductive deafness ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 f. * sensorineural deafness ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1		16. TOTAL NUMBER OF ITEMS: a. Major New/Worse b. Minor New/Worse c. Major Persistent d. Minor Persistent _____	
10. CARDIOVASCULAR a. pericarditis ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1		17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one): Severe Disease/Flare (☐) Limited Disease/Flare (☐) Persistent Disease (☐) Remission (☐)	
11. GASTROINTESTINAL a. * mesenteric ischemia ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1			
12. RESPIRATORY a. pleurisy ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 b. nodules or cavities ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 c. other infiltrate secondary to WG ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 d. endobronchial involvement ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 e. * alveolar hemorrhage ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1 f. * respiratory failure ☐ Persistent ☐ New/Worse ☐ None ☐ Δ_1			
DETERMINING DISEASE STATUS: Severe Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Major item. Limited Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Minor item. Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity. Remission: No active disease, including either new/worse or persistent items.			
18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA) Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days: Remission _____ Maximum activity 0 10			
19. Value in item #18: _____ mm (distance from 0 to tick mark in millimeters)			
20. DATE FORM REVIEWED: _____ day - _____ month - _____ year		23. CLINIC COORDINATOR ID: _____	
21. STUDY PHYSICIAN ID: _____		24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE: _____	
22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE: _____			

1.4 Traitement des vascularites à ANCA (7-14)

- Cyclophosphamide et corticoïdes! 30ans...
- Rechutes fréquentes, doses cumulées, effets secondaires...
- Nouvelle stratégie thérapeutique...LE **RITUXIMAB**
- Etudes **RAVE**_(13,14), **RITUXVAS**₍₁₅₎ (induction rémission)
- Etude **MAINRITSAN**₍₁₆₎ (maintien rémission)



Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Ulrich Specks, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Philip Seo, M.D., Robert Spiera, M.D., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Barri J. Fessler, M.D., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lisa Viviano, R.N., Nadia K. Tchao, M.D., Deborah J. Phippard, Ph.D., Adam L. Asare, Ph.D., Noha Lim, Ph.D., David Ikle, Ph.D., Brett Jepson, M.S., Paul Brunetta, M.D., Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D., Duvuru Geetha, M.D., Karina Keogh, M.B., B.Ch., Eugene Y. Kissin, M.D., Paul A. Monach, M.D., Ph.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., Ph.D., Steven R. Ytterberg, M.D., Mark Mueller, B.S., C.C.R.P., Lourdes P. Sejismundo, R.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., John H. Stone, M.D., M.P.H., for the RAVE-ITN Research Group

N Engl J Med
Volume 369(5):417-427
August 1, 2013

ETUDE RAVE ^(13,14).

Objectif: Etude rituximab versus cyclophosphamide en induction de rémission des vascularites à ANCA

- Etude de non infériorité (évaluation à 6,12,18 mois)
- Critère principal d'évaluation: Rémission complète BVAS-WG= O et corticoïdes= O
- Critères secondaires : Rémission complète BVAS-WG et prednisone <10 mg, rechutes, effets secondaires
- Critères d'inclusion:
 - Vascularites à ANCA sévères (BVAS-WG ≥ 3)
 - MPO ou PR3 ANCA +

Groupe Rituximab	Groupe contrôle cyclophosphamide
1-3 gr IV méthylprednisolone	1-3 gr IV méthylprednisolone
•Prednisone doses progressivement réduites •RTX 375 mg/m² 1X/semaine 4X, cyclophosphamide placebo pour 3-6 mois •Maintenance: Azathioprine (AZA) placebo → 18 mois	•Prednisone doses progressivement réduites •CYP 2 mg /kg/jour per os, RTX placebo 3-6 mois •Maintenance Azathioprine → 18 mois

Efficacy Outcomes

Table 1. Efficacy Outcomes.*

Efficacy Measure	Rituximab (N = 99)	Cyclophosphamide– Azathioprine (N = 98)	Difference	P Value
	number (percent)	number (percent)	percentage points (95% CI)	
Complete remission				
6 mo	63 (64)	52 (53)	11 (–3 to 24)	0.13
12 mo	47 (47)	38 (39)	9 (–5 to 22)	0.22
18 mo	39 (39)	32 (33)	7 (–7 to 20)	0.32
Remission and <10 mg/day of prednisone				
6 mo	70 (71)	60 (61)	10 (–4 to 23)	0.16
12 mo	59 (60)	60 (61)	–2 (–15 to 12)	0.82
18 mo	54 (55)	52 (53)	2 (–12 to 15)	0.84
Complete remission at any time†	76 (77)	70 (71)		0.15
Remission and <10 mg/day of prednisone at any time‡	82 (83)	84 (86)		0.91
Remission at any time‡	89 (90)	89 (91)		0.50
Complete remission in patients with relapsing disease at baseline†				
6 mo	34/51 (67)	21/50 (42)	25 (6 to 44)	0.01
12 mo	25/51 (49)	12/50 (24)	25 (7 to 43)	0.009
18 mo	19/51 (37)	10/50 (20)	17 (0 to 34)	0.06
Estimated creatinine clearance				
Total cohort				
Baseline	76.83±3.77	91.56±3.75	–14.74	0.01
6 mo	78.59±3.75	93.14±3.73	–14.55	0.01
12 mo	80.36±3.87	94.72±3.86	–14.37	0.01
18 mo§	82.12±4.12	96.30±4.12	–14.18	0.02
Patients with major renal disease¶				
Baseline	53.54±4.63	70.52±4.64	–16.97	0.01
6 mo	57.06±4.59	73.71±4.60	–16.65	0.01
12 mo	60.57±4.80	76.91±4.80	–16.34	0.02
18 mo§	64.08±5.21	80.10±5.10	–16.02	0.03

* Plus–minus values are means ±SE.

† Complete remission was defined as a score of 0 on the Birmingham Vasculitis Activity Scores for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG; with scores ranging from 0 to 63, and higher scores indicating more active disease), no prednisone therapy, and no other reason to be considered as having had treatment failure. Data were analyzed according to the intention-to-treat principle with worst-case imputation. Only patients who had a complete remission at 6 months were included in the 12-month analysis, and only those who maintained the complete remission at 12 months were included in the 18-month analysis.

‡ Remission was defined as a score of 0 on the BVAS/WG.

§ The two groups did not differ significantly with respect to improvement in estimated creatinine clearance levels between baseline and 18 months (P=0.90 for the total cohort and P=0.80 for the subgroup of patients with major renal disease).

¶ A total of 51 patients in each of the groups had major renal disease, which was defined as the presence of at least one factor designated as a major abnormality in the renal category of the BVAS/WG (urinary red-cell casts, biopsy-proven glomerulonephritis, or an increase of >30% in baseline serum creatinine concentration).

1.7 Le rituximab en Belgique

- Remboursement depuis mai 2014 ⁽¹⁷⁾
- Patients MPA/ GPA avec BVAS/WG ≥ 3
- Accessible aux pneumologues, néphrologues, rhumatologues et internistes
- Critères de remboursement:
 1. Rechute après traitement d'induction standard par cyclophosphamide
 2. Contre-indication au cyclophosphamide
 3. Réfractaire au cyclophosphamide

2. PATIENTS ET METHODES

- Etude rétrospective réalisée au sein de **4** CHU belges (Erasme-ULB, Gasthuisberg-KUL, CHU Sart-Tilman-Ulg, Mont-Godinne-UCL)
- Centres déterminés via données de prescription de la firme ROCHE
- 57 patients présentant une vascularite à ANCA (GPA, MPA), recrutés via praticiens/ pharmacies des 4 CHU, et ayant reçu un traitement d'induction par rituximab débuté à partir du 1^{er} mai **2014**, date de son remboursement en Belgique
- Obtention des accords des comités d'éthiques des 4 CHU
- Collecte des données entre février et juin 2017 au sein des CHU

2.1 Caractéristiques de l'étude et critères d'évaluation

2.1.1 Caractéristiques des patients

- Age
- Sexe
- Centre hospitalier
- Prescripteur
- GPA/MPA
- Anca
- Critères de remboursement
- Atteinte d'organes
- Atteinte sévère selon BVAS-WG
- Effets secondaires rituximab
- Prophylaxie

2.2.2 Etude d'efficacité

- Evolution ANCA, CD19 à 6, 12, 18, 24 mois
- Evolution dose de corticoides au cours du temps
- Taux de rémission complète (BVAS-WG=0, corticoides=0) à 6, 12, 18, 24 mois
- Taux de rémission complète (BVAS-WG=0, dose de prednisone <10 mg à 6, 12, 18, 24 mois
- Taux de rechutes entre 0 et 6 mois, 6-12 mois, 12-18 mois et 18-24 mois

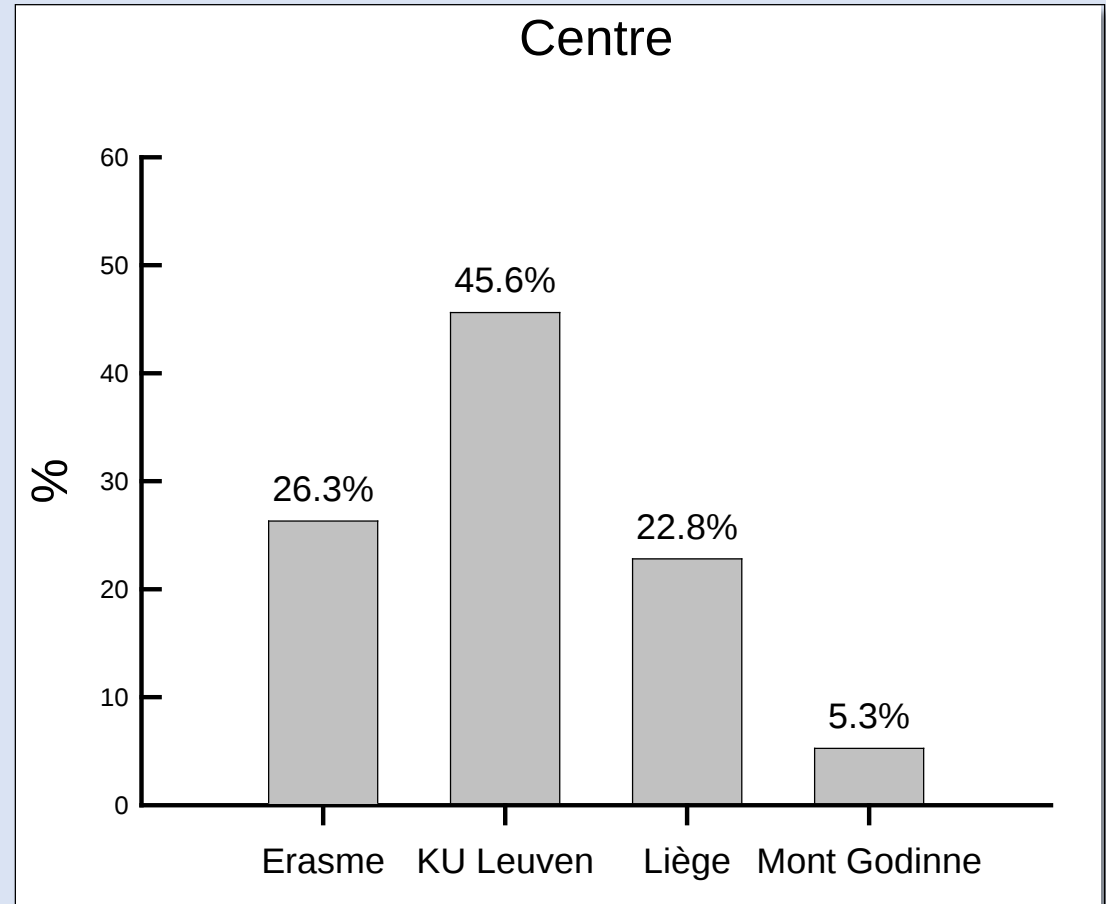
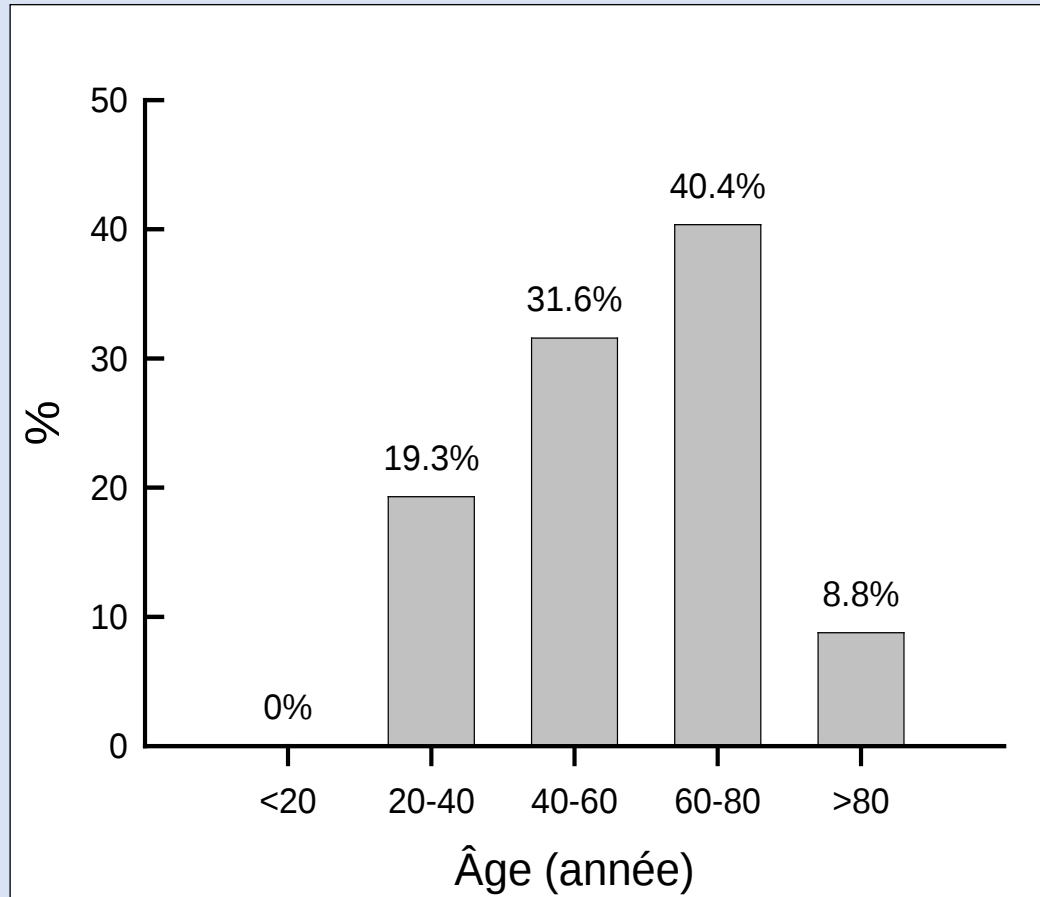


- Taux comparés à ceux obtenus dans RAVE

3. Résultats

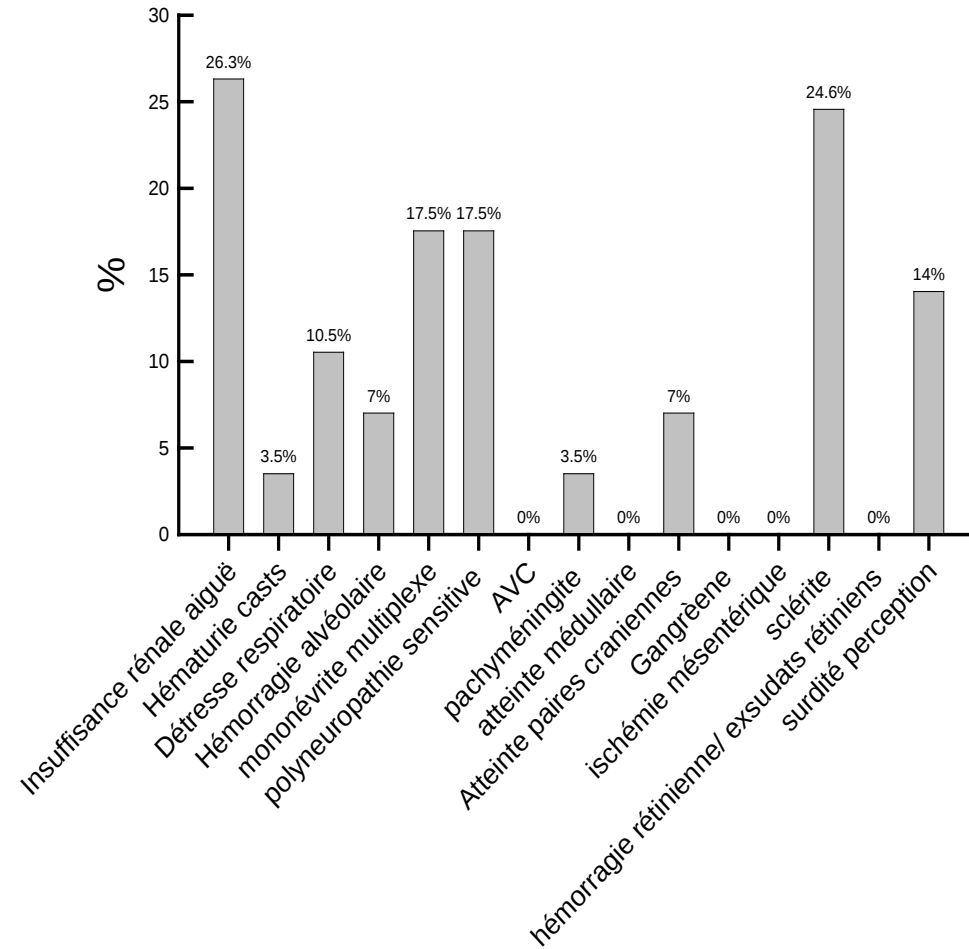
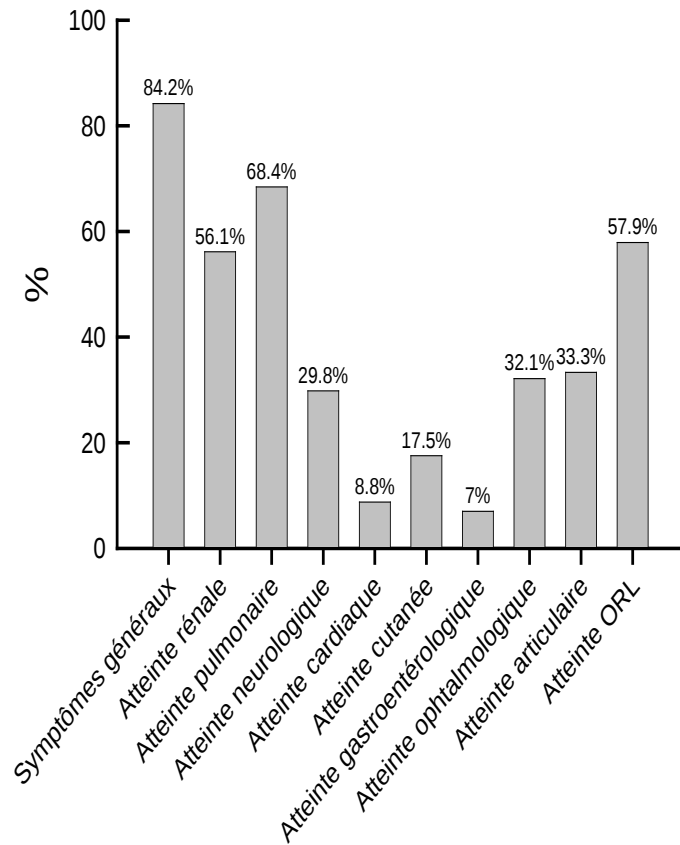
3.1 Caractéristiques de base des patients

3.1.1 Répartition de l'âge des patients et centres prescripteurs



Age moyen : 57.3 ± 16 ans, Hommes: 50.9%, Femmes 49.1%, BVAS-WG: 22 patients: 6.2 ± 2.5

3.1.2 Répartition des atteintes



3.1.3 Critères de remboursement et répartition des prescripteurs

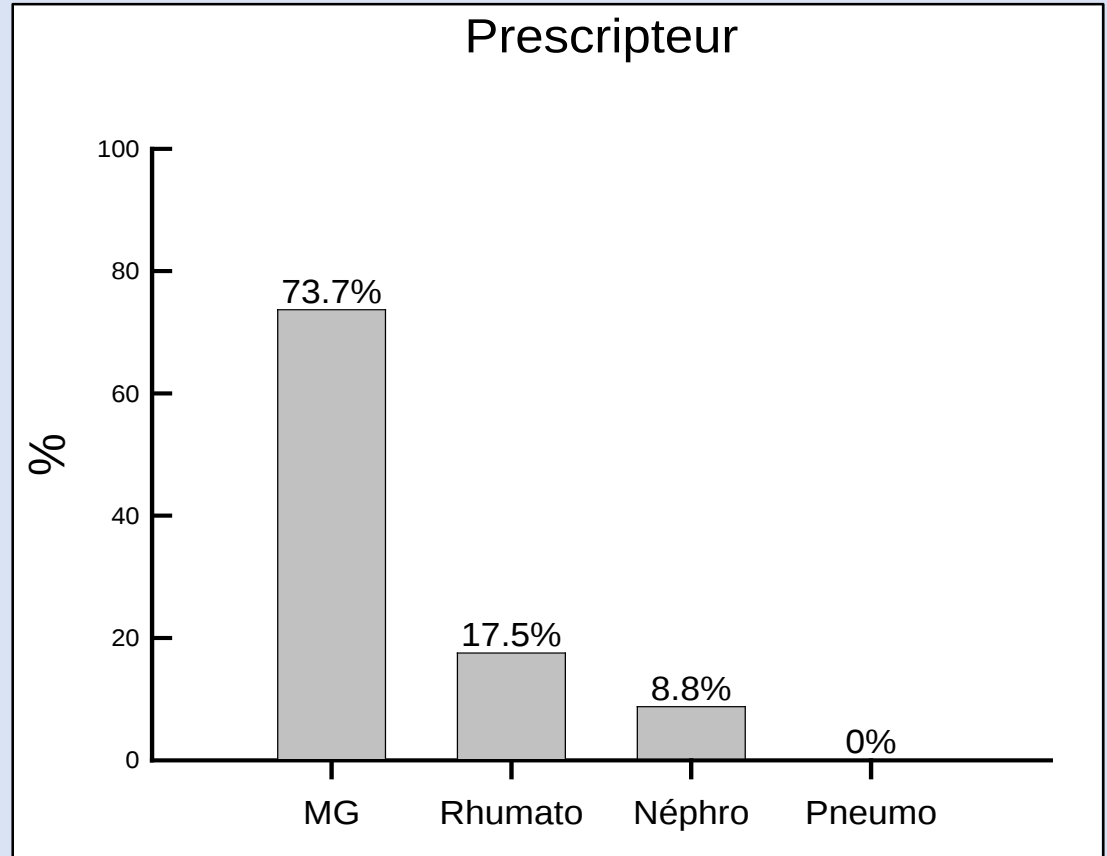
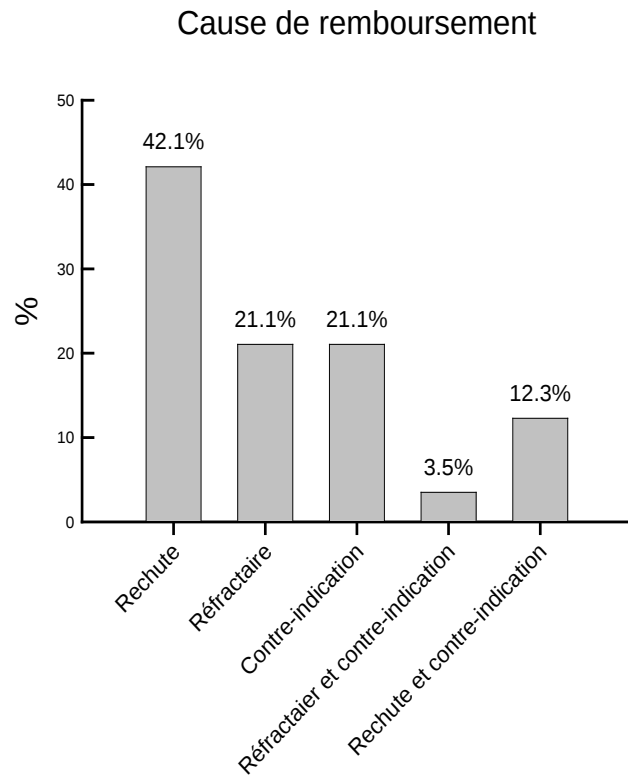
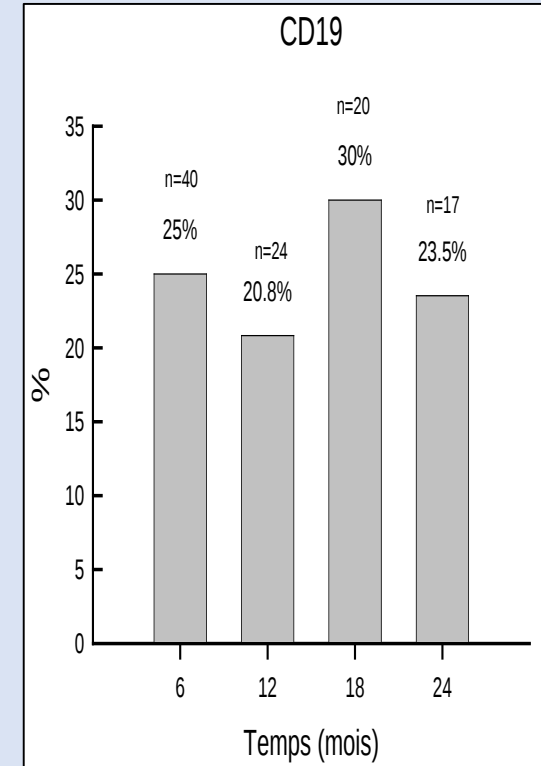
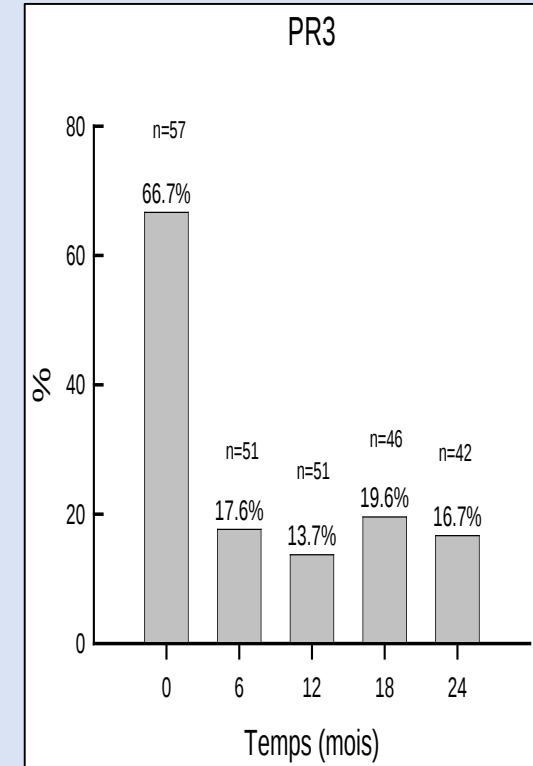
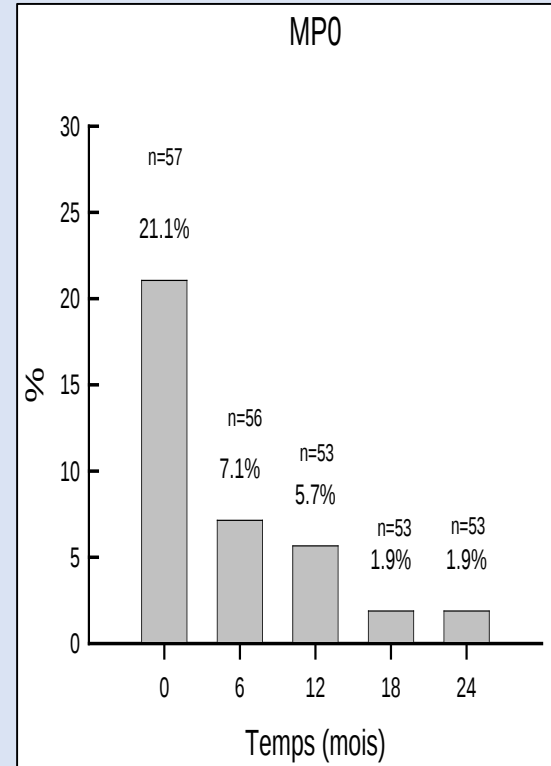
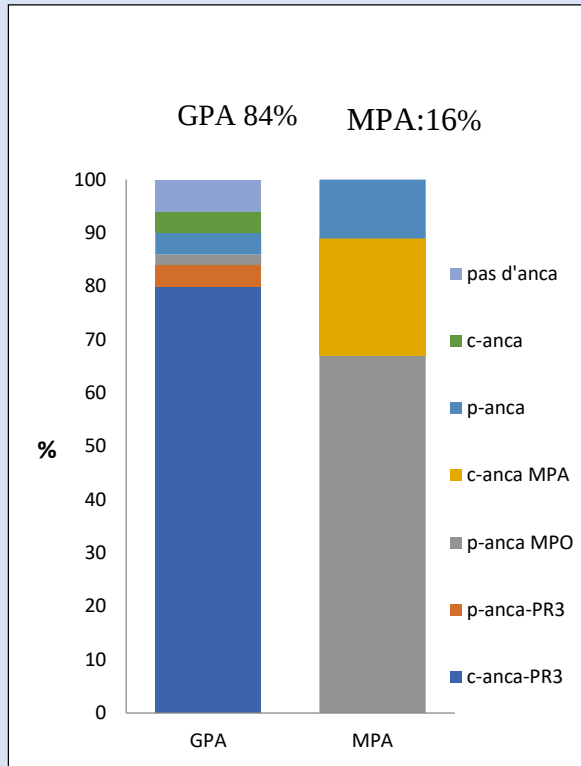
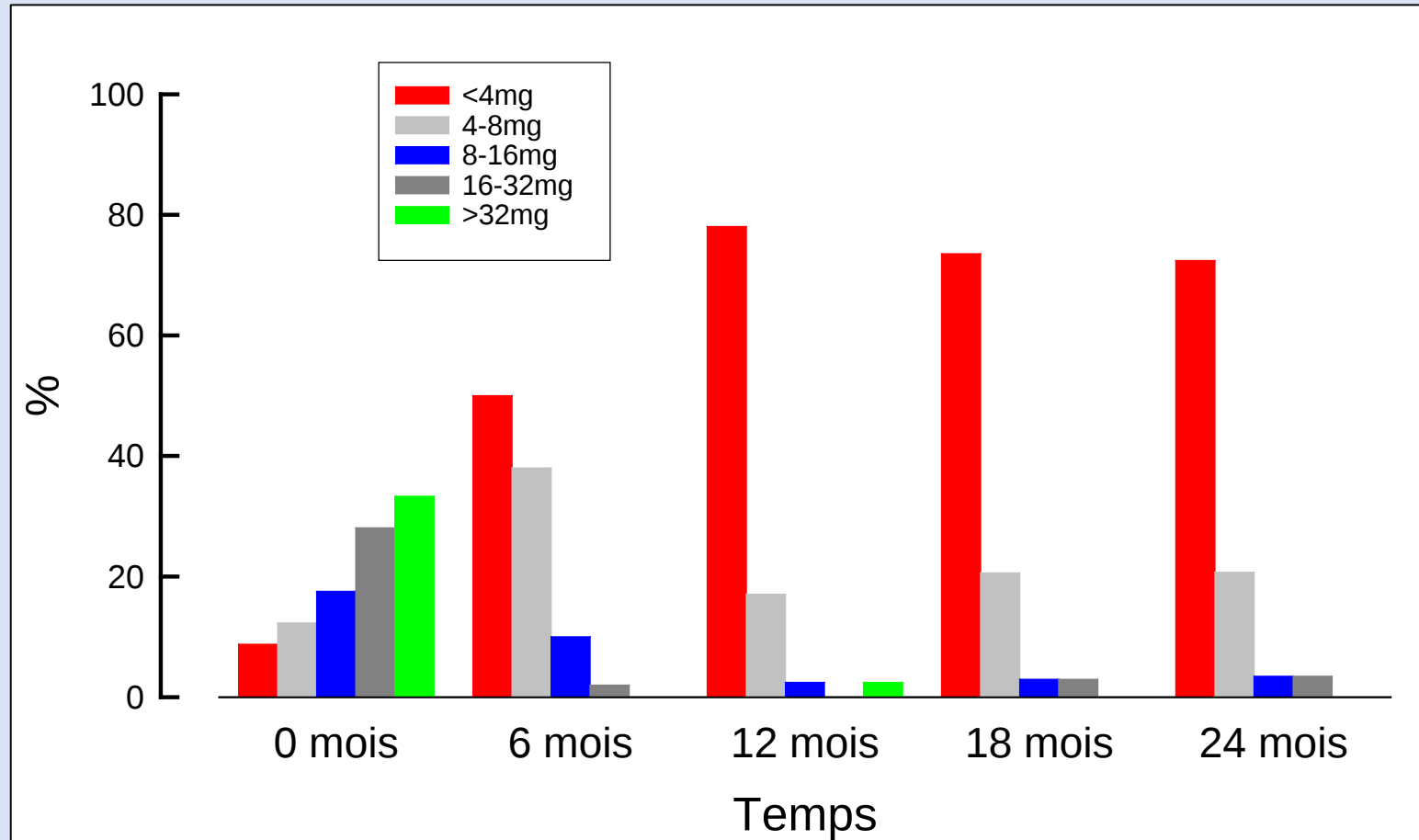


Schéma de prescription 4X 375 mg/m²: 88% des patients
 1 gr 2X à 15 jours d'intervalle: 12% des patients

3.1.4 Répartition des ANCA et Evolution des anti-MPO, anti-PR3, et des CD19



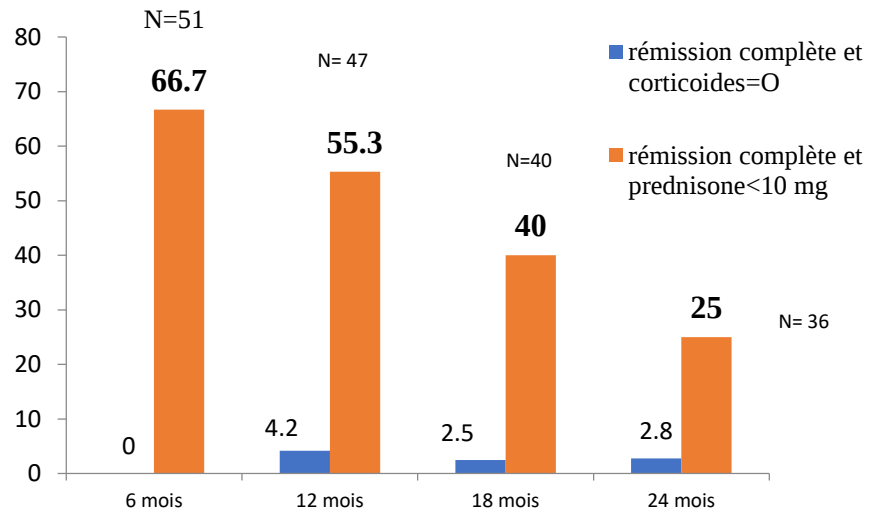
3.1.5 Evolution doses de corticoïdes



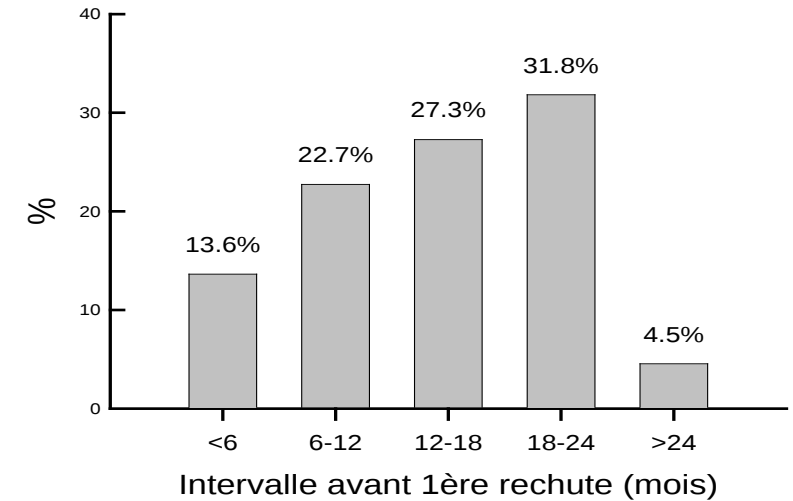
3.2 Etudes d'efficacité

3.2.1 Rémissions et rechutes Groupe total de patients

Rémission complète (corticoides=O) et rémission complète (prednisone<10 mg) groupe total de patients



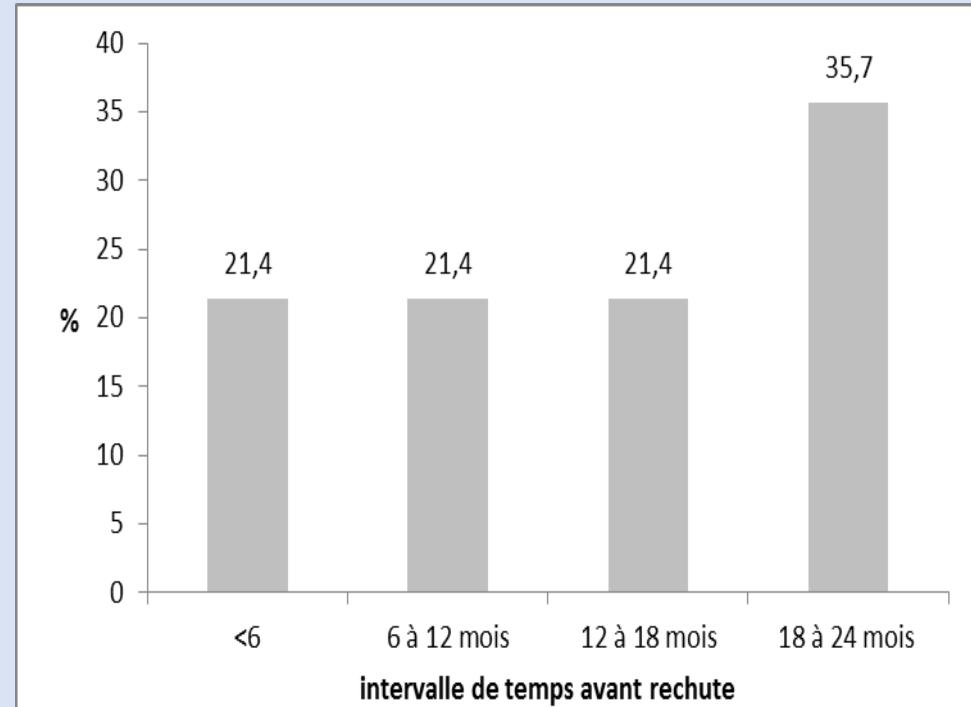
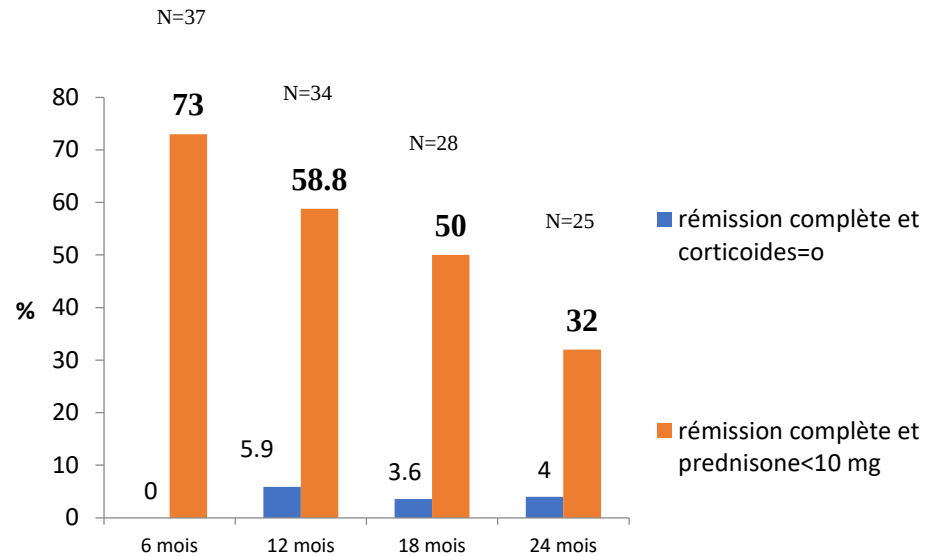
n=22



Efficacy Measure	Rituximab (N = 99)
Complete remission	
6 mo	63 (64)
12 mo	47 (47)
18 mo	39 (39)
Remission and <10 mg/day of prednisone	
6 mo	70 (71)
12 mo	59 (60)
18 mo	54 (55)

3.2.2 Rémissions et rechutes sous-groupe maladie sévère

Rémission complète (corticoides=0) et rémission complète (prednisone<10 mg) - sous-groupe maladie sévère



Efficacy Measure	Rituximab (N = 99)
Complete remission	
6 mo	63 (64)
12 mo	47 (47)
18 mo	39 (39)
Remission and <10 mg/day of prednisone	
6 mo	70 (71)
12 mo	59 (60)
18 mo	54 (55)

3.2.3 Tests de contingence rémissions complète et rechutes

Tests exacts de Fisher, rémissions

	6 mois p	12 mois p	18 mois p	24 mois p
Atteinte rénale	0.318	0.716	0.808	0.290
PR3/MP0	0.361	0.307	0.031 ^{\$}	0.137
GPA/MPA	0.785	0.779	0.067	0.806
Remboursement	0.756	0.307	0.334	0.183
Maladie sévère ou non	0.530	0.485	0.118	0.570

Tests exacts de Fisher, rechutes

	p
GPA/MPA	0.674
PR3/MP0	0.573
Atteinte rénale	0.890
Remboursement	0.937
Maladie sévère	0.419

t=6 mois pour CD19*		Avant rechute			
DT1	Présence	Présence			
DT2	Absence	Absence			
DT3	Présence	Absence			
DT4	Absence	Présence			
		Pas de changement			
		Disparition			
		Apparition			
%	Situation 1	Situation 2	Situation 3	Situation 4	P*
* CD19	33.3	53.3	13.3	0.0	0.157

Test Mc Nemar

4. DISCUSSION

4.1 Etude d'efficacité

4.1.1 Rémission complètes, comparaison avec RAVE^(13,14)

- Taux de rémission complète (BVAS-WG=0) et corticoides=0 largement inférieurs à ceux de RAVE^(13,14)
 - Pas de schéma de décroissance des corticoides comme dans RAVE^(13,14)
 - Patients en rémission complète maintenus sous petites doses de corticoides
- Taux de rémission complète moyennant une dose de prednisone <10 mg correspondent aux taux de rémission complète obtenus à 6, 12, 18 mois dans RAVE^(13,14)

	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Taux de rémission complète et prednisone<10 mg groupe total patients	66,7	55,3	40	25
taux de rémission complète et prednisone<10 mg sous groupe atteinte sévère	73	55,8	50	32
Taux de rémission complète et prednisone<10 mg groupe RAVE	70	59	54	
taux de rémission complète et corticoides=0 groupe total patients	0	4,2	2,5	2,8
taux de rémission complète et corticoides=0 sous groupe atteinte sévère	0	5,9	3,6	4
taux de rémission complète et corticoides=0 RAVE	64	47	39	

4.1.2 Résultats à 24 mois

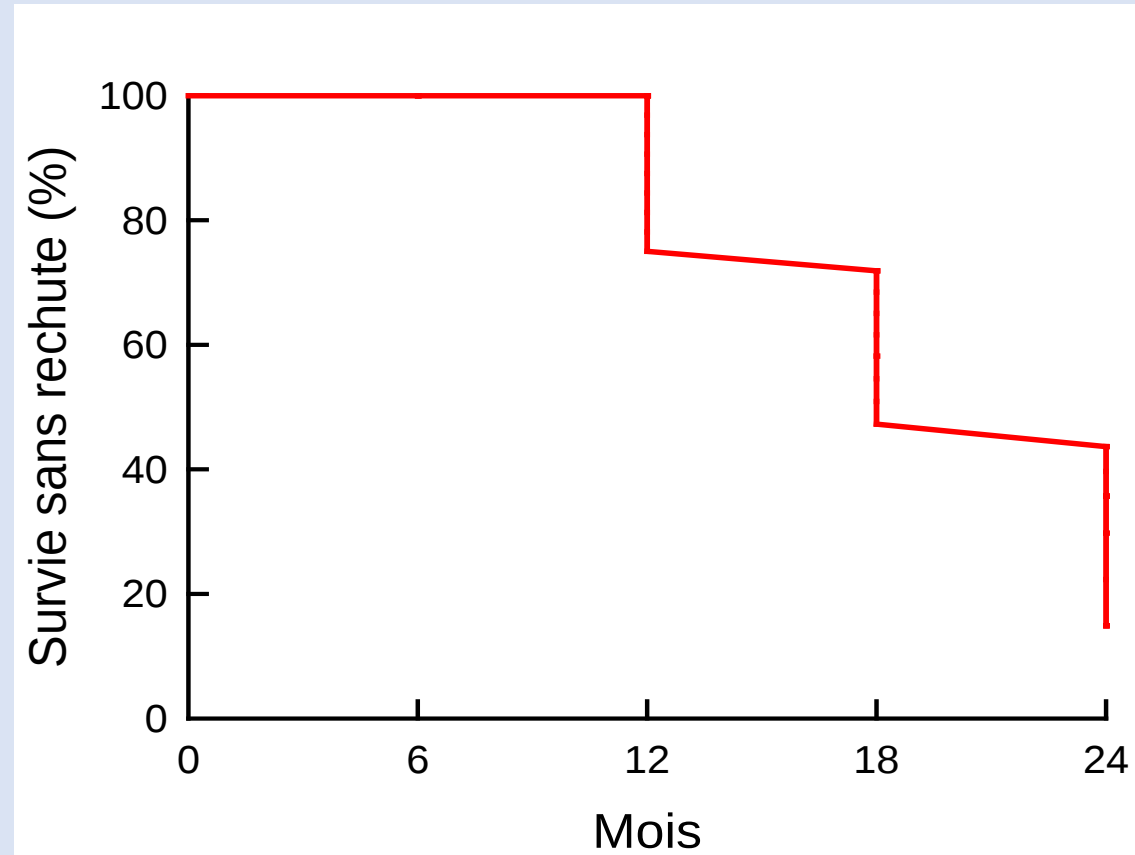
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Taux de rémission complète et prednisone<10 mg groupe total patients	66,7	55,3	40	25
taux de rémission complète et prednisone<10 mg sous groupe atteinte sévère	73	55,8	50	32
Taux de rémission complète et prednisone<10 mg groupe RAVE	70	59	54	
taux de rémission complète et corticoides=0 groupe total patients	0	4,2	2,5	2,8
taux de rémission complète et corticoides=0 sous groupe atteinte sévère	0	5,9	3,6	4
taux de rémission complète et corticoides=0 RAVE	64	47	39	

Diminution du taux de rémission complète sous prednisone <10 mg explicable en partie par les rechutes, dont le taux entre 18 et 24 mois est particulièrement élevé

	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
rechutes groupe total de patients	13,7	22,7	27,3	31,8
rechutes sous-groupe atteinte sévère	21,4	21,4	21,4	35,7
rechutes cumulées/ patients évalués groupe total de patients			35	59,4
rechutes cumulée/ patients évalués sous-groupe atteinte sévère			32	56
rechutes RAVE entre 6 et 18 mois			32	

4.1.3 Courbe de survie de Kaplan-Meier

% rémission complète sous prednisone <10 mg sans rechutes au cours du temps



4.1.4 Tests de contingence et comparaison avec RAVE ^(13,14)

- Pas d'influence du type d'ANCA, du type de pathologie, des critères de remboursement, de l'atteinte rénale, de la présence d'une atteinte sévère sur les rechutes/ les rémissions complètes

CD19 non prédictifs de rechute



- RAVE: Taux de rechutes plus important en cas de GPA, PR3-ANCA et rechuteurs au départ

Tests de contingence

Tests exacts de Fisher, rémissions

	6 mois p	12 mois p	18 mois p	24 mois p
Atteinte rénale	0.318	0.716	0.808	0.290
PR3/MP0	0.361	0.307	0.031 ^{\$}	0.137
GPA/MPA	0.785	0.779	0.067	0.806
Remboursement	0.756	0.307	0.334	0.183
Maladie sévère ou non	0.530	0.485	0.118	0.570

Tests exacts de Fisher, rechutes

	p
GPA/MPA	0.674
PR3/MP0	0.573
Atteinte rénale	0.890
Remboursement	0.937
Maladie sévère	0.419

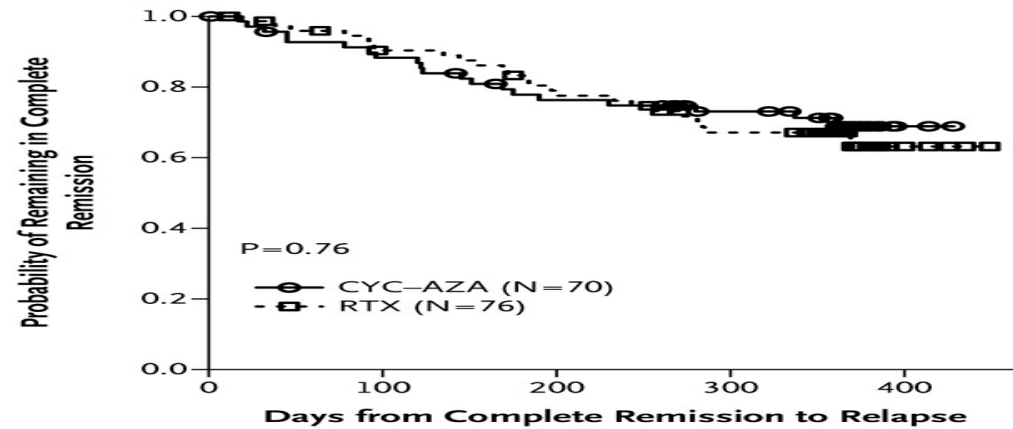
t=6 mois pour CD19*		Avant rechute			
DT1	Présence	Présence			
DT2	Absence	Absence			
DT3	Présence	Absence			
DT4	Absence	Présence			
		Pas de changement			
		Disparition			
		Apparition			
%	Situation 1	Situation 2	Situation 3	Situation 4	P*

* CD19 33.3 53.3 13.3 0.0 0.157

Test Mc Nemar

Kaplan-Meier Plots of the Risk of Disease Relapse after Complete Remission

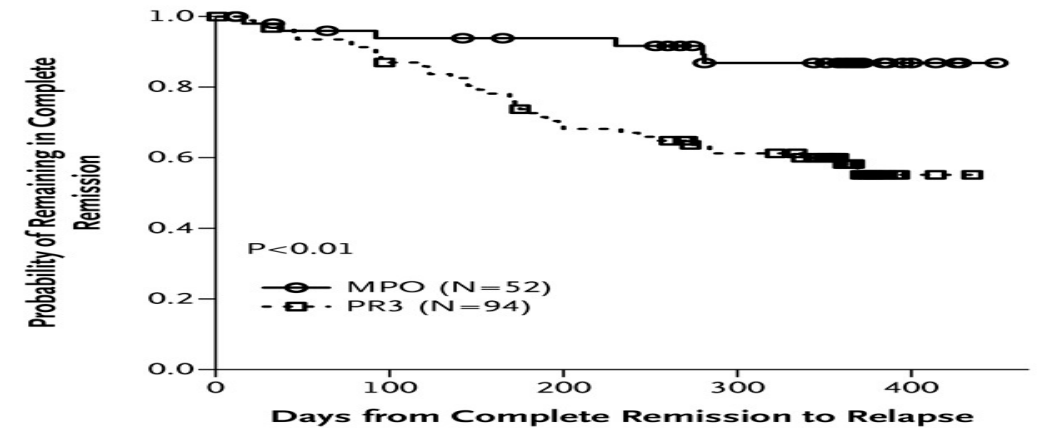
A Time to First Relapse after Complete Remission, According to Treatment



No. at Risk
CYC-AZA
RTX

70	61	51	43	3
76	65	55	45	5

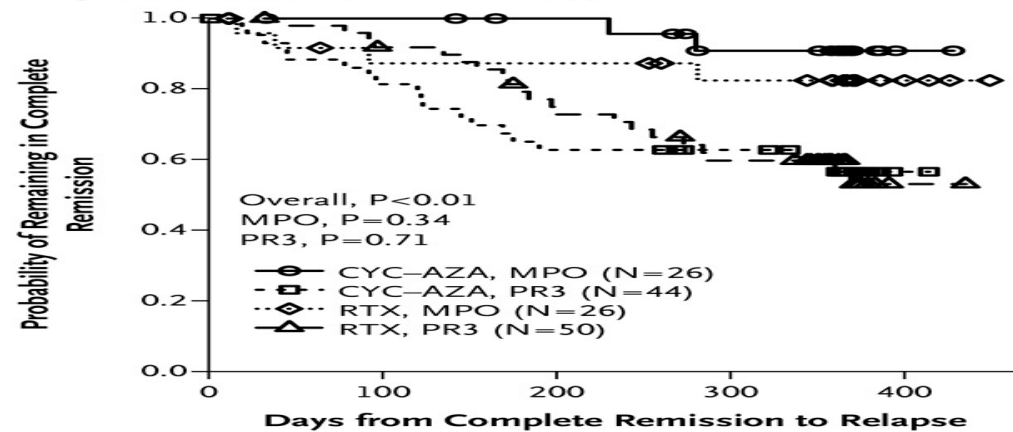
B Time to First Relapse after Complete Remission, According to Baseline Type of ANCA



No. at Risk
MPO
PR3

52	46	44	37	5
94	80	62	52	3

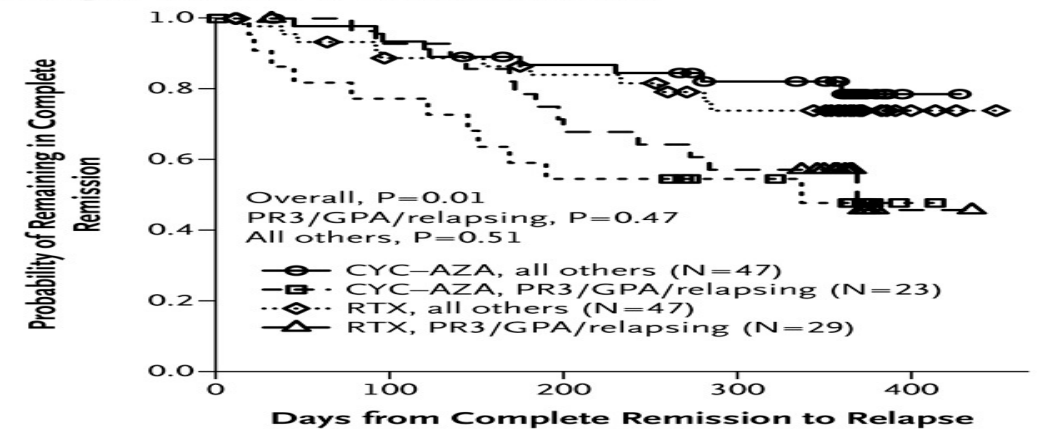
C Time to First Relapse after Complete Remission, According to Treatment and Baseline Type of ANCA



No. at Risk

CYC-AZA, MPO	26	26	24	19	2
CYC-AZA, PR3	44	36	28	25	2
RTX, MPO	26	21	21	18	4
RTX, PR3	50	45	35	28	2

D Time to First Relapse after Complete Remission, According to Presence of Three Risk Factors



No. at Risk

CYC-AZA, all others	47	44	39	34	2
CYC-AZA, PR3/GPA/relapsing	23	18	13	10	2
RTX, all others	47	39	36	29	4
RTX, PR3/GPA/relapsing	29	27	20	17	2

4.2 Caractéristiques des patients

- Quid des internistes comme prescripteurs principaux du rituximab?
- Données ROCHE: Prescription par les rhumatologues (43.1%), ensuite par des néphrologues (33.3%), des internistes (19.4%) et ensuite des pneumologues (4.2%)
- Rhumatologues ou internistes : qui prescrit le plus ?
- Erasme: second centre prescripteur!



4.3 Biais

- Etude rétrospective
- Diminution du nombre de patients évaluable au cours du temps
- BVAS-WG score obtenus chez seulement 22/57 patients étudiés
- Notion de rémission laissée à l'appréciation des prescripteurs
- Biais de recrutement de population
- ***Limitation en termes de validité de comparaison à RAVE***
- Schéma de décroissance des corticoides non appliqué
- 3 catégories de patients (selon critères de remboursement) versus 2 catégories dans RAVE
- RAVE: patients MPO et PR3+ >< GPA / MPA avec ANCA (-)

5. Conclusion

- Taux de rémission complète moyennant une dose de prednisone < 10 mg correspondant à ceux obtenus dans l'étude RAVE
- Taux de rechutes entre 18 et 24 mois élevé
- Reconstitution des lymphocytes B après 18 mois de traitement?
- Nécessité d'un enregistrement et d'un remboursement du rituximab en traitement de maintenance?
- A suivre... Mainritsan2, Ritazarem....

6. Références

1. Jennette JC et al., 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013;65, 1-11
2. Gapud EJ., Anca-associated vasculitis pathogenesis : a commentary, *Curr Rheumatol Rep* (2017) 19 :15
3. Weiner M. et al., The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, *Autoimmunity reviews*, 2016;15, 978-82
3. Yates M. et al., Anca-associated vasculitis, *Clinical Medicine* 2017;17, 60-4
4. Hoffman GS., Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients, *Ann Intern Med*.1992; 116(6): 488-98
5. Falk RJ et al., Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis, *J Am Soc Nephrol* 2011;22:587
6. Guillevin L et al., Microscopic polyangiitis : clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999 ;42 :421-430
7. Mukhtyar C., Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis : a systematic review by the European League against rheumatic systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67, 1004-1010.
8. Haubitz et al., Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement : a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.*, 1998, 41, 1835-1844
9. Pagnoux C. et al., Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med*, 2008, 359, 2790-2803.
10. De Groot K., et al., Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009, 150, 670-680
11. Flossmann O. et al., Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70, 488-494.
12. Stone JH et al., Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 2010, 363 ;3 :221-231
13. Specks U et al., Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 2013,
14. Specks U et al., Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med* 2013, 369 ;5 :417-425
15. Jones R.B. et al., Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, *N Engl J Med*, 2010, 363, 211-9
16. Guillevin L. et al., Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med*, 2014, 371, 1771-1780
17. *Moniteur Belge*, mai 2014

REMERCIEMENTS

Dr Vandergheynst, promoteur du mémoire

Pr Blockmans (KUL), Dr Von Frenckell (ULg,), Dr Nicolas (ULC Mont Godinne)

Dr Van Muylem

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Echocardiographie 18/09

- Epanchement péricardique circonférentiel à prédominance antérieure abondant, avec compression du VD. FEVG normale, pas de valvulopathie significative. VCI non dilatée.
- Décision de péricardiocentèse en urgence, anatomopathologie du liquide péricardique
- Drainage péricardique de 1300 ml, surveillance à l'UC du 18 au 22/09, retour en médecine interne pour poursuite de la mise au point...