

TRAITEMENT DES FORMES RÉSISTANTES ET RÉCIDIVANTES DES VASCULARITES À ANCA

par

P. NACHMAN*, J.-J. BOFFA** et R. J. FALK*

Les vascularites à « anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles » (*Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody* ou ANCA) sont des vascularites affectant les vaisseaux de petit calibre les plus répandues chez l'adulte. Le rôle pathogène central des ANCA est maintenant clairement établi. La rémission de la maladie est obtenue chez la majorité des patients par un traitement associant le cyclophosphamide et les corticoïdes. Cependant, environ 20 p. 100 des patients résistent à ce traitement et 40 à 50 p. 100 rechutent après une rémission initiale. Les risques de résistance aux traitements et de récurrence ne sont pas uniformes chez tous les patients. Les patients âgés, les femmes, les patients d'origine africaine et ceux qui souffrent d'une atteinte rénale sévère sont plus à risque de ne pas être contrôlés par le traitement conventionnel. Par ailleurs, les facteurs prédictifs indépendants de rechute sont la présence d'anticorps anti-protéinase 3 (anti-PR3), la présence d'une atteinte des voies respiratoires supérieures et l'atteinte pulmonaire. La prise en charge des patients résistants ou en rechute représente un défi thérapeutique. Cet article est une revue des traitements conventionnels disponibles, alternatifs, et des nouvelles approches thérapeutiques des vascularites à ANCA pour la prévention des rechutes et limiter l'exposition aux substances cytotoxiques. La connaissance des facteurs prédictifs péjoratifs et l'utilisation judicieuse de thérapies combinées devraient permettre de mieux adapter les traitements aux besoins de chaque patient.

INTRODUCTION

Les vascularites des vaisseaux de petit calibre regroupent plusieurs maladies systémiques caractérisées par une inflammation et une nécrose fibrinoïde de la

* UNC Kidney Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC. États-Unis.

** Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, INSERM U702, Hôpital Tenon, Paris, France.

paroi des vaisseaux. La granulomatose de Wegener (GW), la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg et Strauss (SCS) sont les formes les plus communes de l'adulte et sont associées aux anticorps anti-cytoplasme de neutrophiles (ANCA). Leur détection en immunofluorescence donne soit une fluorescence cytoplasmique diffuse (c-ANCA), correspondant en ELISA à la présence d'anticorps dirigés contre la protéinase 3 (PR3-ANCA), soit une fluorescence péri-nucléaire (p-ANCA) correspondant à des anticorps contre la myélopéroxydase (MPO-ANCA). Environ 80 p. 100 des patients souffrant d'une GW ont des PR3-ANCA, alors que 80 p. 100 des patients ayant une PAM ont des anticorps anti-MPO (MPO-ANCA). Environ 10 p. 100 des patients atteints de vascularites pauci-immune des vaisseaux de petits calibres sont ANCA-négatifs.

PHYSIOPATHOLOGIE

La pathogénie des vascularites à ANCA peut être attribuée à ces auto-anticorps. En effet, le rôle pathogène des ANCA a été mis en évidence par des résultats convergents d'études cliniques et expérimentales. Les ANCA sont dirigés principalement contre deux antigènes cibles bien définis et restreints : la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3). Les MPO-ANCA et PR3-ANCA se trouvent spécifiquement dans le sérum de patients atteints de vascularites de vaisseaux de petit calibre, ou de glomérulonéphrite pauci-immune nécrosante (sans maladie systémique). In vitro, les ANCA augmentent l'adhérence de neutrophiles à l'endothélium, déclenchent leur dégranulation et la libération de dérivés oxygénés et de protéases avant leur diapédèse [1] causant ainsi des lésions des cellules endothéliales par les protéases et les dérivés oxygénés libérés [2, 3]. In vivo, le transfert de cellules spléniques provenant de souris invalidées pour le gène de la MPO (MPO^{-/-}) et immunisées contre la MPO murine, à des souris naïves déclenche une glomérulonéphrite pauci-immune et une vascularite dont les caractéristiques histologiques sont identiques aux lésions trouvées chez l'homme [4, 5]. Le transfert passif d'anticorps anti-MPO murins seuls a le même effet à un moindre degré. Ce modèle animal démontre que les cellules infiltrant les glomérules sont principalement des neutrophiles et monocytes. L'injection de LPS (0,5 ou 5 µg/g) associée aux anticorps anti-MPO à des souris conduit au développement d'une glomérulonéphrite nécrosante plus sévère, par un recrutement plus intense des neutrophiles et macrophages, ainsi qu'une élévation des taux de MPO et du *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dans le sang [6]. Par contre, la glomérulonéphrite peut être complètement prévenue en éliminant les neutrophiles des souris recevant des anticorps anti-MPO [7].

Les facteurs provoquant la formation d'anti-MPO et d'anti-PR3 ne sont pas connus. Dans les conditions physiologiques, la MPO et la PR3 sont accessibles au système immunitaire, puisqu'elles sont libérées lors de la dégranulation des neutrophiles. De plus, les patients atteints de vascularite forment des anticorps contre l'une ou l'autre des protéines, mais très rarement contre les deux simultanément, ou contre d'autres protéases issues des granules primaires des neutrophiles et des monocytes. Une des hypothèses reposerait sur la formation d'anticorps anti-PR3 en raison de l'absence ou du déficit de son inhibiteur naturel l'alpha-1-antitrypsine (α 1-AT) [8]. Cependant, l'incidence d'ANCA n'est pas augmentée chez les patients génétiquement déficients en α 1-AT [9]. Il est donc improbable que la

formation de ces anticorps résulte d'une exposition accrue de ces protéines au système immunitaire.

Dans des travaux récents, nous avons montré que la réponse anticorps contre la PR3 chez certains patients était liée à la présence d'anticorps contre une partie de la protéine complémentaire de PR3 (cPR3) issue de l'expression du brin d'ADN anti-sens. L'événement initial peut être soit une expression anormale d'une protéine complémentaire à une partie de la PR3 humaine, soit repose sur la similitude entre la protéine complémentaire PR3 (provenant du brin anti-sens) avec un antigène étranger. Ainsi, la genèse de l'anti-PR3 proviendrait d'un des mécanismes suivants : soit d'une interaction directe entre la PR3 et sa protéine complémentaire, soit d'une formation d'anticorps anti-idiotype contre l'anti-PR3 complémentaire, qui a la capacité de se lier à la PR3 [10]. Ainsi, les souris immunisées par un polypeptide de cPR3 (cPR3-m) développent non seulement des anticorps anti-cPR3, mais aussi des anticorps qui reconnaissent la PR3 native [10].

ASPECTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Sans traitement, le pronostic des patients atteints de vascularites à ANCA est mauvais. Grâce aux progrès considérables acquis au cours des deux dernières décennies, environ 80 p. 100 des patients peuvent désormais être en rémission de leur maladie. Cependant, une minorité de patients sont résistants aux thérapies, et environ 40 p. 100 d'entre eux rechutent. Bien que les rechutes puissent être soignées, elles exposent le patient aux effets nocifs cumulatifs des corticoïdes et des agents cytotoxiques. Ce groupe de patients pose donc les plus grands défis au niveau thérapeutique. Cet article précise les options thérapeutiques potentielles des vascularites réfractaires, des rechutes, et de leur prévention (tableau I).

TABLEAU I. — DÉFINITIONS D'UNE RÉMISSION, RECHUTE ET RÉSISTANCE DES VASCULARITES À ANCA.

Rémission : stabilisation ou amélioration de la fonction rénale, disparition de l'hématurie, et disparition des symptômes systémiques (extra-rénaux) de vascularite. La persistance de protéinurie n'est pas indicative de vascularite active puisqu'elle peut être le résultat de fibrose/glomérulosclérose.

Rémission sous traitement : rémission alors que le patient est encore traité par immunosuppresseur, ou par corticoïdes au-delà d'une dose de 7,5 mg/j de prednisone (ou équivalent).

Maladie résistante :

1 – déclin progressif de la fonction rénale, accompagné d'un sédiment urinaire anormal avec hématurie et/ou cylindres hématiques ;

2 – persistance ou apparition de nouveaux symptômes systémiques extra-rénaux de vascularite malgré le traitement immunosuppresseur.

Rechute. Apparition d'au moins un des critères suivants : **1** – augmentation rapide de créatininémie accompagnée d'hématurie et/ou de cylindres hématiques ; **2** – biopsie rénale démontrant des lésions nécrosantes ou « des croissants actifs » ; **3** – hémoptysie, hémorragie pulmonaire/alvéolaire, apparition ou expansion de nodules pulmonaires sans infection ; **4** – vascularite des voies respiratoires ou intestinales démontrée par endoscopie et biopsie ; **5** – iridocyclite, ou uvéite ; **6** – nouvelle multinévrite ; **7** – vascularite nécrosante démontrée par biopsie de n'importe quel organe.

Traitement conventionnel et pronostic

Le traitement initial des vascularites à ANCA repose sur l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide [11]. La préservation de la fonction rénale étant dépendante de la précocité du traitement, celui-ci est initié par trois bolus intraveineux de méthylprednisolone (7 mg/kg/j) suivis de prednisone par voie orale. La dose initiale de prednisone est de 1 mg/kg/j (maximum de 80 mg/j) pour le premier mois et est diminuée progressivement durant les 3 mois qui suivent. Le cyclophosphamide peut être prescrit par voie orale (1-2 mg/kg/j) ou par bolus intraveineux mensuels (0,5-1 g/m²). Le traitement combiné avec le cyclophosphamide permet de diviser par cinq le taux de mortalité et par trois le taux de rechute par comparaison à un traitement par corticoïdes seuls. Le cyclophosphamide permet aussi d'augmenter le taux de rémission de 50 à environ 85 p. 100 [12, 13, 14-16].

Le risque de rechute est de l'ordre de 30 à 45 p. 100 [17-19], mais varie énormément d'une étude à l'autre (15 à 50 p. 100) [20, 21]. Bien que les récurrences affectent typiquement les mêmes organes que lors de la présentation initiale, elles peuvent aussi affecter d'autres organes. Dans notre expérience, 80 p. 100 des rechutes des patients atteints de PAM et de glomérulonéphrite pauci-immune nécrosante surviennent dans les 18 mois suivants l'interruption du traitement immunosuppresseur [17]. Ce profil des rechutes n'a cependant pas été observé au sein d'autres études cliniques dans lesquelles des rechutes sont rapportées tout au long du suivi des patients [11]. Cette différence s'explique peut-être par des inégalités dans la durée des traitements.

Maladie résistante

Environ 20 p. 100 des individus atteints de vascularites à ANCA sont réfractaires au traitement conventionnel associant la cyclophosphamide et les corticoïdes [14]. Le suivi prolongé (jusqu'à 20 ans) de 350 patients atteints de vascularites à ANCA, au sein du *Glomerular Disease Collaborative Network* (GDCN) a permis d'identifier des facteurs prédictifs de résistance au traitement. L'âge avancé, le sexe féminin, les patients d'ethnie africaine et l'atteinte rénale sévère ont été retrouvés comme facteurs indépendants prédictifs de résistance aux traitements. Les maladies réfractaires au traitement sont environ deux fois plus fréquentes chez les femmes (risque relatif [RR] 1,84, 95 p. 100 IC 1,12-3,01), et chez les patients d'ethnie africaine (RR 2,17, 95 p. 100 IC 1,25-4,18). Les raisons de ces disparités ne sont pas connues, et pourraient être de nature socio-économique et liées à l'accès aux soins, plutôt que physiologique. Du point de vue rénal, la résistance au traitement est en grande partie liée à la sévérité de l'atteinte au moment du diagnostic. Les caractéristiques histologiques initiales, notamment l'importance des lésions de fibrose rénales a été retrouvée étroitement corrélée à un mauvais pronostic des vascularites [22]. L'analyse rétrospective des résultats de biopsies rénales de 96 patients suivis au sein de l'étude européenne « CYCAZAREM » démontre que le débit de filtration glomérulaire (DFG) initial, la présence de fibrose interstitielle, de glomérulosclérose et l'atrophie tubulaire prédisent l'évolution rénale à 18 mois indépendamment du type de traitement [23]. Dans l'étude du GDCN, les malades réfractaires avaient initialement une créatininémie sensiblement supérieure à celle des patients répondeurs (592 ± 345 µmol/l versus 354 ± 283 µmol/l) [14]. Chaque augmentation de créatininémie de 100 µmol/l était associée à une augmentation du risque

TABLEAU II. — THÉRAPIES ADDITIVES D'ATTAQUE DES VASCULARITES À ANCA RÉSISTANTES AU TRAITEMENT CONVENTIONNEL.

THÉRAPIE	RÔLE POTENTIEL	RÉFÉRENCES
Plasmaphérèse	Thérapie additive aux patients avec hémorragie alvéolaire ou atteinte rénale sévère	Gaskin 2001 [25] ; Frasca 1992, 1993 [26, 27] ; Pusey 1991 [28] ; Zauner 2002 [33] ; Klemmer 2003 [36] ; Cole 1992 [32]
Rituximab	Études ouvertes non contrôlées	Specks 2001 [37], Keogh 2005 [38] ; Eriksson 2005 [39]
Infliximab	Études ouvertes non contrôlées	Lamprecht 2002 [50] ; Bartolucci 2002 [51] ; Booth 2004 [52] ; D'Haens 1999 [49]
Alemtuzumab	Étude ouverte non contrôlée	Kirk 2003 [40]

de résistance de 1,28 (95 p. 100 IC 1,16-1,39 ; $P < 0,0001$). Néanmoins, il n'y avait pas de seuil en dessous duquel le traitement était futile ; puisque 57 p. 100 des patients avec un DFG < 10 ml/min ont été mis en rémission.

La réponse initiale au cours des quatre premiers mois de traitement semble déterminante pour le pronostic rénal à long terme. Les patients dont le DFG estimé chute de 8 ml/min ou plus ont 5,6 fois plus de chance de développer une insuffisance rénale chronique terminale que ceux dont le DFG reste stable [24].

TRAITEMENT DE LA MALADIE RÉSISTANTE (tableau II)

Les données cliniques sur le traitement des patients atteints de vascularite sévère et ceux susceptibles d'être résistants au traitement conventionnel sont très limitées. Seule l'addition d'échanges plasmatiques au traitement combiné par cyclophosphamide et corticoïdes, a été évaluée d'une façon satisfaisante. Conceptuellement, les échanges plasmatiques permettent la déplétion des anticorps pathogènes.

Plasmaphérèse et échanges plasmatiques

En général, les études cliniques n'ont pas démontré d'effet bénéfique des échanges plasmatiques quand ils sont associés au traitement conventionnel comprenant cyclophosphamide et corticoïdes [25-33]. Ceux-ci peuvent néanmoins avoir un effet salutaire dans le cas de patients atteints de glomérulonéphrite sévère ou d'hémorragie pulmonaire.

Ainsi, l'étude « MEPEX » a démontré la supériorité des échanges plasmatiques (7 échanges, de 60 ml/kg) par comparaison aux bolus de méthylprednisolone (15 mg/kg) en addition du cyclophosphamide oral chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (créatininémie > 500 μ mol) [34]. Les résultats à trois mois ont montré que 69 p. 100 des 124 patients traités par les échanges plasmatiques étaient vivants et sevrés de dialyse contre 15 p. 100 des patients traités par les bolus de méthylprednisolone ($P = 0,004$).

De plus, la plasmaphérèse semble bénéfique à un sous-groupe de patients atteints d'hémorragie alvéolaire [35]. Dans une étude rétrospective [36] de 20 patients atteints de vascularite à ANCA avec hémorragie alvéolaire, le traitement par plasmaphérèse en association avec les bolus de méthylprednisolone et de cyclophosphamide (18 patients) a permis l'arrêt de l'hémorragie chez tous ces patients. Le taux de mortalité était plus faible que celui d'un groupe témoin historique.

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimère dirigé contre l'antigène de surface CD20 exprimé sur les lymphocytes B, mais non sur les plasmocytes. Certaines études préliminaires suggèrent un rôle potentiellement favorable du rituximab pour les patients résistants au traitement conventionnel [37]. Keogh et al. [38] ont rapporté 11 cas de vascularite à ANCA anti-PR3 traités par le rituximab et les corticoïdes en raison d'une résistance antérieure au traitement ou d'une contre-indication au cyclophosphamide. Trois de ces patients ont également reçus des échanges plasmatiques. L'emploi du rituximab a permis une déplétion des lymphocytes B circulants, une réduction des taux d'ANCA et l'obtention d'une rémission chez tous les patients. Les rémissions se sont maintenues aussi longtemps que les lymphocytes B étaient absents de la circulation. De même, chez 9 patients atteints de vascularite résistante au traitement conventionnel, ou ayant présenté des rechutes multiples (2 PAM + 7 GW), une rémission a été obtenue chez 8 d'entre eux à 6 mois grâce au rituximab [39]. Quoiqu'encourageants, ces résultats sont préliminaires et nécessitent une confirmation par des études contrôlées. L'interprétation de ces résultats est gênée par le fait que certains patients ont reçus simultanément d'autres traitements comme le cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil.

Alemtuzumab

Alemtuzumab (Campath-1H) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'antigène CD52 exprimé à la surface des lymphocytes, monocytes et macrophages [40]. Le traitement par alemtuzumab conduit à la lyse cellulaire par activation du complément, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et apoptose des cellules cibles. L'alemtuzumab entraîne la déplétion des lymphocytes B et T [41]. Approuvé aux États-Unis pour le traitement de leucémies lymphoïdes chroniques, l'alemtuzumab a été utilisé dans le traitement d'un groupe sélectionné de patients atteints de maladies auto-immunes réfractaires aux traitements conventionnels, dont 70 patients atteints de vascularite à ANCA [42]. La posologie était d'au moins un cycle de 135 mg d'alemtuzumab donné par voie intraveineuse en 5 jours, combiné à la prednisolone (10 mg/j). Malgré un taux de rémission de 83 p. 100 des patients survivants, le taux de rechutes s'élevait à 43 p. 100 au cours d'une période moyenne de 23 mois à partir du début du traitement. Malheureusement cette approche a été associée à une forte incidence d'infections sévères et à une mortalité très élevée de 18 p. 100 à 1 an.

Infliximab

Le TNF- α semble avoir un rôle important dans la pathogénie des vascularites à ANCA. Le TNF- α participe à l'activation des neutrophiles, aux lésions des cellules endothéliales et à la formation des granulomes. L'expression du TNF- α est élevée au niveau des lésions inflammatoires de vascularites. Aussi, les taux plasmatiques

TABLEAU III. — TAUX ET TEMPS DE RECHUTES CHEZ LES PATIENTS PAR PROFIL DE FACTEUR PRÉDICTIF DE RECHUTE (ADAPTÉ DE [24]).

PATIENTS (N)	TAUX DE RECHUTE	TEMPS MÉDIAN JUSQU'À LA RECHUTE*	RISQUE RELATIF DE RECHUTE** (95 p. 100 IC)	P
0 facteur de risque (62)	26 p. 100	62 mois		
1 facteur de risque (196)	47 p. 100	39 mois	2,0 (1,1-3,9)	0,038
3 facteurs de risque (44)	73 p. 100	17 mois	3,7 (1,4-9,7)	0,007

* Durée médiane sans rechute calculée à partir du début du traitement d'attaque ; ** Risque relatif calculé par rapport au groupe de patients ne présentant aucun facteur de risque de rechute.

de TNF- α et de son récepteur sont élevés chez les patients atteints de vascularite actives [43-46].

L'inflximab est un anticorps monoclonal chimère dirigé contre le TNF- α [47], utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [48] et dans la maladie de Crohn [49]. Il a été évalué dans le traitement de vascularites à ANCA résistantes au traitement conventionnel dans quatre petites études ouvertes non contrôlées [50-53] en association aux corticoïdes et au cyclophosphamide ou d'autres agents immunosuppresseurs. Dans l'étude de 32 patients atteints de vascularite aiguë ou résistante [52], l'inflximab était associé à une mise en rémission dans 88 p. 100 des cas et un taux de rechutes de 20 p. 100. Ces résultats encourageants sont toutefois mitigés par une incidence élevée de complications infectieuses.

Rechute de la maladie

Le traitement des rechutes nécessite l'emploi répétitif de médicaments cytotoxiques. Or, les effets toxiques du cyclophosphamide sont cumulatifs, et mènent à une augmentation sensible des risques de leucémies, de tumeurs des voies urinaires et d'insuffisance médullaire.

Le risque de rechute n'est pas uniforme chez tous les patients atteints de vascularite à ANCA. L'analyse multivariée des caractéristiques de 258 patients en rémission traités par cyclophosphamide et corticoïdes et suivis à long terme a permis d'identifier trois facteurs indépendants prédictifs de rechute : la présence de PR3-ANCA (versus MPO-ANCA), l'atteinte des voies respiratoires supérieures et l'atteinte pulmonaire. Le taux de rechute était de 26 p. 100 parmi les patients ne présentant aucun facteur de risque, contre 47 p. 100 pour ceux ayant un facteur de risque. Cette différence correspondait à un risque relatif de rechute de 2 [95 p. 100 IC 1,1-3,9, $p = 0,038$]. Enfin, les patients ayant les trois facteurs de risque avaient un taux de rechute de 73 p. 100 sur une période de suivi plus courte, soit un risque relatif de 3,7 (95 p. 100 IC 1,4-9,7, $p = 0,007$) comparé aux patients sans facteur de risque [24] (tableau III).

L'impact de la durée du traitement d'attaque sur le risque de rechute a été évalué grâce au suivi de 143 patients mis en rémission par le traitement combiné cyclo-

TABLEAU IV. — TAUX DE RECHUTES PARMI 143 PATIENTS EN RÉMISSION APRÈS TRAITEMENT PAR CYCLOPHOSPHAMIDE ET CORTICOÏDES ET SUIVIS SANS TRAITEMENT D'ENTRETIEN (ADAPTÉ [24]).

CATÉGORIE	PATIENTS TRAITÉS ≤ 6 MOIS	PATIENTS TRAITÉS > 6 MOIS	RISQUE RELATIF*** (IC 95 P. 100)	P
Tous patients n/n (p. 100)	26/77 (34)	23/66 (35)	1,41 (0,80-2,50)	0,145
Patients à haut-risque* n/n (p. 100)	24/59 (41)	20/50 (40)	1,50 (0,82-2,78)	0,186
Patients à risque faible ** n/n (p. 100)	2/18 (11)	3/16 (19)	2,17 (0,19-24,72)	0,53

* Patients à haut-risque de rechute : patients ayant au moins 1 des 3 facteurs prédictifs de rechute (PR3-ANCA, atteinte pulmonaire ou atteinte des voies respiratoires supérieures) ; ** Patients à risque faible de rechute : patients n'ayant aucun des trois facteurs prédictifs ; *** Risque relatif calculé par rapport aux patients traités > 6 mois.

phosphamide – corticoïdes dont la durée était variable. Aucun traitement d'entretien n'a été institué dans ce groupe. Ces patients étaient représentatifs de la cohorte entière pour la fréquence des facteurs prédictifs de récurrence ; 76 p. 100 d'entre eux avaient au moins un facteur de risque. La durée médiane de traitement au cyclophosphamide était de 6 mois avec des extrêmes de 1 à 31 mois. Après ajustement aux facteurs prédictifs, le taux de récurrence était similaire parmi les patients traités ≤ 6 mois (34 p. 100) à celui des patients traités plus longtemps (35 p. 100). Au sein de chaque groupe de patients répartis selon le risque de rechute, la durée du traitement d'attaque n'avait pas d'effet significatif sur le taux de rechute (tableau IV).

Bien que ces résultats ne proviennent pas d'une étude randomisée et contrôlée, ils restent néanmoins informatifs pour l'ajustement des thérapies d'entretien et la prise en charge à long terme des patients.

Si l'on considère que le risque de rechute est déterminé principalement par la présence ou l'absence de facteur prédictif, le traitement d'entretien pourrait être adapté aux besoins de chaque malade. Ainsi, par exemple, les patients sans facteur de risque de rechute pourraient bénéficier d'un traitement immunosuppresseur allégé. Un traitement plus lourd et plus durable serait alors réservé aux patients à haut risque de résistance ou de rechute.

De plus, il n'est pas certain qu'un traitement immunosuppresseur prolongé soit nécessaire et/ou suffisant pour enrayer le risque de rechute. En réalité, les résultats mentionnés ci-dessus et dans les paragraphes suivant, suggèrent le contraire. Idéalement, les études dont le but est d'évaluer les traitements d'entretien doivent inclure suffisamment de patients à risque de rechutes, en tenant compte de leur profil de facteur de risque, en les suivant suffisamment longtemps et en comparant le groupe traité à un groupe témoin recevant un placebo.

Enfin, il est très difficile de comparer les résultats d'études différentes puisque le risque de rechute diffère pour chaque groupe de patients étudié et par consé-

TABLEAU V. — THÉRAPIES POTENTIELLES POUR LA PRÉVENTION DE RECHUTES.

THÉRAPIES	RÔLE POTENTIEL	RÉFÉRENCES
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Prévention des rechutes affectant les voies respiratoires supérieures	DeRemee 1985 [55], Reinhold-Keller 1996 [56] ; Stegeman 1996 [57]
Méthotrexate	Efficacité incertaine dans la prévention de rechute	Langford 1999 [58] ; Langford 2003 [16] ; Reinhold-Keller [59] ; de Groot 2005 [60]
Azathioprine	Taux de rechute comparable à un traitement d'entretien au cyclophosphamide	Jayne 2003 [21]
Mycophénolate mofétil	Petites études ouvertes, non contrôlées	Nowack 1999 [62] ; Langford 2004 [63]
Léflunomide	Petite étude ouverte non contrôlée	Metzler 2004 [64].
Étanercept	Pas d'efficacité pour la prévention de rechutes	WEGET [20]

quence entre les études. Ainsi, la comparaison entre deux traitements d'entretien doit impérativement se faire au sein d'une même étude contrôlée et randomisée.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN POUR LA PRÉVENTION DE RECHUTES

Un traitement immunosuppresseur prolongé d'un an ou plus est souvent recommandé afin d'éviter les rechutes. En réalité, ces recommandations sont peu documentées. Aucune étude clinique contrôlée n'a déterminé objectivement la durée optimale du traitement immunosuppresseur. Par ailleurs, peu d'études contrôlées contre placebo ont été menées pour apprécier l'efficacité de traitements spécifiques sur la prévention de rechutes. Les données disponibles sont revues et résumées dans les paragraphes suivants (tableau V).

Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Les infections des voies respiratoires supérieures, notamment à *Staphylococcus aureus* ont été impliquées dans la pathogénie des vascularites à ANCA et particulièrement comme agent causal des récurrences [54]. L'utilisation du triméthoprime-sulfaméthoxazole pour la prévention de rechutes a été évaluée dans plusieurs études [55, 56]. Une seule d'entre elles était randomisée et contrôlée [57]. Quarante-vingt un patients atteints de GW en rémission, ont été traités par triméthoprime-sulfaméthoxazole (800 mg sulfaméthoxazole et 160 mg triméthoprime) ou un placebo. Le traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole était associé à une amélioration de la maladie. Au terme d'un suivi de 2 ans, 82 p. 100 des patients recevant du triméthoprime-sulfaméthoxazole étaient toujours en rémission, contre 60 p. 100 des patients traités par placebo ; soit un risque relatif de rechute de 0,4 (95 p. 100 IC 0,17-0,98). Cependant, l'effet bénéfique du triméthoprime-sulfaméthoxazole était principalement limité à la prévention d'atteintes des sinus et des

voies respiratoire supérieures. Son efficacité dans la prévention de rechutes affectant les autres organes, notamment les reins, reste incertaine.

Méthotrexate (MTX)

L'efficacité du MTX comme traitement d'entretien des patients atteints d'une GW a été évaluée lors d'études ouvertes, non contrôlées [58, 59]. Dans l'étude de Langford et al., 42 patients atteints d'une GW en rémission grâce à un traitement combiné cyclophosphamide et corticoïdes [16] ont reçu au décours du traitement d'attaque du MTX. La dose initiale hebdomadaire était de 0,3 mg/kg (maximum de 15 mg/sem) et augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 25 mg/kg par semaine. Durant un suivi médian de 32 mois (extrêmes de 5-71 mois), 22 patients (52 p. 100) ont rechuté dont 16 (72 p. 100) avec une glomérulonéphrite. La durée médiane de rémission était de 15 mois (extrêmes de 5-60 mois). Ce taux de rechute était similaire à celui d'un groupe témoin historique traité par le cyclophosphamide pendant un an après la mise en rémission.

Dans une autre étude, 71 patients en rémission d'une GW ont été traités par du MTX par voie intraveineuse hebdomadaire à 0,3 mg/kg [59] associé à une faible dose de corticoïdes dans 55 cas. Durant le suivi, en moyenne de 25,2 mois (extrêmes 1-71 mois), 26 des 71 patients (36,6 p. 100) ont rechuté, avec une atteinte des voies respiratoires supérieures dans 69 p. 100 des cas et rénale dans 61 p. 100 des cas. Le traitement par corticoïdes associé au MTX n'a pas eu d'effet déterminant sur le taux de rechute.

Dans l'étude européenne randomisée et contrôlée « NORAM » [60], l'administration du MTX était associée à un taux de rechute supérieur à celui du groupe traité par le cyclophosphamide (69,5 p. 100 vs 46,5 p. 100). De plus, 45 p. 100 des rechutes eurent lieu pendant la période de traitement par le MTX.

Ces trois études concordantes suggèrent l'inefficacité du MTX pour la prévention des rechutes.

Azathioprine

L'inhibiteur de synthèse des purines, l'azathioprine, comme alternative au cyclophosphamide pour le traitement d'entretien a été testé dans une grande étude multicentrique randomisée européenne « CYCAZAREM ». Cent-quarante-quatre patients ayant une vascularite à MPO- ou PR3-ANCA mis en rémission par le traitement conventionnel ont reçu soit le cyclophosphamide pour une durée totale de 12 mois, soit de l'azathioprine. Au décours de cette période de traitements différents, tous les patients ont reçu de l'azathioprine pour 12 mois supplémentaires [21]. À 12 mois, le taux de rechutes était similaire dans les deux groupes (13,7 p. 100 groupe cyclophosphamide vs 15,5 p. 100 groupe azathioprine, $P = 0,65$). De même, l'incidence des effets secondaires était comparable (10 p. 100 groupe cyclophosphamide vs 11 p. 100 groupe azathioprine, $P = 0,94$).

Étanercept

L'étanercept est un dimère de protéine chimérique obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain du TNF (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. C'est un antagoniste puissant du TNF [61]. L'efficacité de l'étanercept dans le traitement d'entretien de la GW a été évaluée dans une étude randomisée et contrôlée contre placebo WGET [20]. Le critère de jugement principal était la persistance de la rémission pour une durée d'au moins

6 mois. Associé à l'éтанercept ou au placebo, les patients ont reçu un traitement combiné par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate. Après 3 à 6 mois de cyclophosphamide, les patients en rémission ont été traités par du MTX pour un an, suivi d'une diminution progressive de la dose par 2,5 mg par mois. Les patients dont la créatininémie excédait 178 μmol ont été traités par l'azathioprine durant un an, suivi d'une diminution de 25 mg par mois. Il est donc important de noter que cette étude n'évaluait pas l'efficacité de l'éтанercept seul, mais son association avec du MTX ou de l'azathioprine.

Le suivi moyen était de 27 mois. Parmi les 174 patients évaluables, 126 (72 p. 100) sont entrés en rémission durable, mais seulement 86 (49 p. 100) sont restés en rémission sur la durée totale de l'étude. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes éتانercept et placebo concernant la fréquence de rémission durable (70 p. 100 vs 75 p. 100, $P = 0,39$), le temps de réponse, le risque relatif de rechute pour 100 personnes/année de suivi (0,89, $P = 0,54$) et la sévérité des rechutes. Au cours de l'étude, 56 p. 100 des patients du groupe éتانercept et 57 p. 100 du groupe placebo ont présenté au moins une complication liée au traitement engageant le pronostic vital ou sont décédés ($P = 0,90$). Les auteurs ont conclu à l'inefficacité de l'éتانercept dans la prévention de rechutes de la GW.

Mycophénolate mofétil et léflunomide

L'efficacité de ces deux agents immunosuppresseurs comme traitement d'entretien a été évaluée dans des études cliniques ouvertes [62-64], de trop petites tailles (entre 11 et 20 patients) pour pouvoir en tirer des conclusions. Néanmoins, ils constituent de bons candidats pour des essais cliniques contrôlés avenir du fait de leur bonne tolérance.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La prise en charge des patients atteints d'une vascularite résistante à ANCA, ou en rechute reste un problème thérapeutique difficile. La majorité des patients répondent à la reprise d'un traitement combiné par cyclophosphamide et corticoïdes, mais leurs effets secondaires toxiques restent préoccupants et limitent leurs utilisations. Des études cliniques récentes témoignent de ces complications fréquentes infectieuses et cancéreuses. Le risque de survenue de ces complications iatrogènes doit susciter un suivi étroit des patients et une vigilance particulière pour les signes infectieux et le dépistage de cancers.

Les études citées dans cet article mettent en évidence un manque relatif de données cliniques objectives concernant les thérapeutiques immunosuppressives innovantes. D'autre part, les résultats décevants de l'éتانercept [20] malgré des études préliminaires encourageantes témoignent de l'importance des études randomisées, contrôlées de grande envergure. Parallèlement au développement de nouvelles thérapies plus ciblées pour le traitement des vascularites, un travail fondamental sous-jacent reste encore à accomplir. Malgré des progrès importants tant physiopathologiques que thérapeutiques, l'approche thérapeutique générale reste trop uniforme pour tous les patients. Or, les patients diffèrent par la présence de facteurs prédictifs de résistance et/ou de rechute. Nous devons mieux définir les groupes de patients qui doivent bénéficier d'un traitement d'attaque maximum et ceux qui doivent bénéficier d'un traitement prolongé.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHARLES LA, CALDAS ML, FALK RJ et al. Antibodies against granule proteins activate neutrophils in vitro. *J Leukoc Biol*, 1991 ; **50** : 539-546.
2. EWERT BH, JENNETTE JC, FALK RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int*, 1992 ; **41** : 375-383.
3. LESAVRE P. Pro-inflammatory role of ANCA. *Rev Med Interne*, 2002 ; **23** : S542-S546.
4. XIAO H, HEERINGA P, HU PL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*, 2002 ; **110** : 955-963.
5. GUILPAIN P, CHANSEAUD Y, TAMBY MC et al. Pathogenesis of primary systemic vasculitides (I) : ANCA-positive vasculitides. *Presse Med*, 2005 ; **34** : 1013-1022.
6. HUUGEN D, XIAO H, VANESSCH A et al. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide : role of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol*, 2005 ; **167** : 47-58.
7. XIAO H, HEERINGA P, LIU Z et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol*, 2005 ; **167** : 39-45.
8. ESNAULT VL, TESTA A, AUDRAIN M et al. Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int*, 1993 ; **43** : 1329-1332.
9. AUDRAIN MA, SESBOUE R, BARANGER TA et al. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) : frequency and specificity in a sample of 191 homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin-deficient subjects. *Nephrol Dial Transplant*, 2001 ; **16** : 39-44.
10. PENDERGRAFT WF, PRESTON GA, SHAH RP et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3 (105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med*, 2004 ; **10** : 72-79.
11. BRIEDIGKEIT L, KETTRITZ R, GOBEL U et al. Prognostic factors in Wegener's granulomatosis. *Postgrad Med J*, 1993 ; **69** : 856-861.
12. FALK RJ, HOGAN S, CAREY TS et al. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med*, 1990 ; **113** : 656-663.
13. HOGAN SL, NACHMAN PH, WILKMAN AS et al. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1996 ; **7** : 23-32.
14. HOGAN SL, FALK RJ, CHIN H et al. Predictors of relapse and treatment resistance in ANCA associated small vessel vasculitis. *Ann Int Med*, 2005 ; **143** : 621-631.
15. DE GROOT K, ADU D, SAVAGE CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis : meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant*, 2001 ; **16** : 2018-2027.
16. LANGFORD CA, TALAR-WILLIAMS C, BARRON KS et al. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis : extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med*, 2003 ; **114** : 463-469.
17. NACHMAN PH, HOGAN SL, JENNETTE JC et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1996 ; **7** : 33-39.
18. SAVAGE CO, WINEARLS CG, EVANS DJ et al. Microscopic polyarteritis : presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*, 1985 ; **56** : 467-483.
19. DUPRE-GOUDABLE C, KERIVEN O, MODESTO A et al. In Wegener's granulomatosis initial renal biopsy predicts response to treatment better than peak plasma creatinine. *Contrib Nephro*, 1991 ; **94** : 181-185.
20. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*, 2005 ; **352** : 351-361.
21. 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.
22. BAJEMA IM, HAGEN EC, HERMANS J et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1999 ; **56** : 1751-1758.
23. HAUER HA, BAJEMA IM, VAN HOUWELINGEN HC et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis : differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*, 2002 ; **61** : 80-89.

24. HOGAN SL, FALK RJ, CHIN H et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*, 2005 ; **143** : 621-631.
25. GASKIN G, PUSEY CD. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Ther Apher*, 2001 ; **5** : 176-181.
26. FRASCA GM, ZOUMPARIDIS NG, BORGNINO LC et al. Plasma exchange treatment in rapidly progressive glomerulonephritis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Int J Artif Organs*, 1992 ; **15** : 181-184.
27. FRASCA GM, ZOUMPARIDIS NG, BORGNINO LC et al. Combined treatment in Wegener's granulomatosis with crescentic glomerulonephritis-clinical course and long-term outcome. *Int J Artif Organs*, 1993 ; **16** : 11-19.
28. PUSEY CD, REES AJ, EVANS DJ et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int*, 1991 ; **40** : 757-763.
29. GUILLEVIN L, FAIN O, LHOÏTE F et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum*, 1992 ; **35** : 208-215.
30. GUILLEVIN L, LHOSTE F, COHEN P et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum*, 1995 ; **38** : 1638-1645.
31. GUILLEVIN L, CEVALLOS R, DURAND-GASSELIN B et al. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, Meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)*, 1997 ; **148** : 198-204.
32. COLE E, CATTRAN D, MAGIL A et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis*, 1992 ; **20** : 261-269.
33. ZAUNER I, BACH D, BRAUN N et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*, 2002 ; **39** : 28-35.
34. GASKIN G, JAYNE DR. European Vasculitis Study Group Adjunctive plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ; **13** : A2-A3.
35. GALLAGHER H, KWAN JT, JAYNE DR. Pulmonary renal syndrome : a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis*, 2002 ; **39** : 42-47.
36. KLEMMER PJ, CHALERMSKULRAT W, REIF MS et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis*, 2003 ; **42** : 1149-1153.
37. SPECKS U, FERVENZA FC, McDONALD TJ et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum*, 2001 ; **44** : 2836-2840.
38. KEOGH KA, WYLAM ME, STONE JH et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2005 ; **52** : 262-268.
39. ERIKSSON P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*, 2005 ; **257** : 540-548.
40. KIRK AD, HALE DA, MANNON RB et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation*, 2003 ; **76** : 120-129.
41. ISAACS JD, MANNA VK, RAPSON N et al. CAMPATH-1H in rheumatoid arthritis-an intravenous dose-ranging study. *Br J Rheumatol*, 1996 ; **35** : 231-240.
42. JAYNE DR. CAMPATH-1H (anti-CD52) for refractory vasculitis : retrospective Cambridge experience 1989-1999. *Cleve Clin J Med*, 2002 ; **69** : S110-S115.
43. LUDVIKSSON BR, SNELLER MC, LHUA KS et al. Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR + CD4 + T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern : reversal with IL-10. *J Immunol*, 1998 ; **160** : 3602-3609.
44. NASSONOV EL, SAMSONOV MY, TILZ GP et al. Serum concentrations of neopterin, soluble interleukin 2 receptor, and soluble tumor necrosis factor receptor in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*, 1997 ; **24** : 666-670.

45. NORONHA IL, KRUGER C, ANDRASSY K et al. In situ production of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-2^R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1993 ; **43** : 682-692.
46. JONASDOTTIR O, PETERSEN J, BENDTZEN K. Tumour necrosis factor-alpha (TNF), lymphotoxin and TNF receptor levels in serum from patients with Wegener's granulomatosis. *APMIS* 2001 ; **109** : 781-786.
47. SCALLON BJ, MOORE MA, TRINH H et al. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine*, 1995 ; **7**, 251-259.
48. MAINI RN, BREEDVELD FC, KALDEN JR et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004 ; **50** : 1051-1065.
49. D'HAENS G, VANDEVENTER S, VANHOGEZAND R et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease : A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999 ; **116** : 1029-1034.
50. LAMPRECHT P, VOSWINKEL J, LILIENTHAL T et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*, 2002 ; **41** : 1303-1307.
51. BARTOLUCCI P, RAMA NOELINA J, COHEN P et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides : an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology*, 2002 ; **41** : 1126-1132.
52. BOOTH A, HARPER L, HAMMA DT et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15** : 717-721.
53. BOOTH AD, JEFFERSON HJ, AYLIFFE W et al. Safety and efficacy of TNFalpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2002 ; **61** : 559.
54. STEGEMAN CA, TERVAERT JW, KALLENBERG CG. Co-trimoxazole and Wegener's granulomatosis : more than a coincidence ? *Nephrol Dial Transplant*, 1997 ; **12** : 652-655.
55. DEREMEE RA, McDONALD TJ, WEILAND LH. Wegener's granulomatosis : observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc*, 1985 ; **60** : 27-32.
56. REINHOLD-KELLER E, DEGROOT K, RUDERT H et al. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM*, 1996 ; **89** : 15-23.
57. STEGEMAN CA, TERVAERT JW, DE JONG PE et al Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*, 1996 ; **335** : 16-20.
58. LANGFORD CA, TALAR-WILLIAMS C, BARRON KS et al. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis : induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum*, 1999 ; **42** : 2666-2673.
59. REINHOLD-KELLER E, FINK CO, HERLYN K et al High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2002 ; **47** : 326-332.
60. DEGROOT GK, RASMUSSEN N, BACON PA et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2005 ; **52** : 2461-2469.
61. MOHLER KM, TORRANCE DS, SMITH CA et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J. Immunol*, 1993 ; **151** : 1548-1561.
62. NOWACK R, GOREL U, KLOOKER P et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis : a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*, 1999 ; **10** : 1965-1971.
63. LANGFORD CA, TALAR-WILLIAMS C, SNELLER MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 2004 ; **51** : 278-283.
64. METZLER C, FINK C, LAMPRECHT P et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*, 2004 ; **43** : 315-320.