

Tout a commencé par l'arthrite...

par Abdallah Alqethami, M.D., et Christian Pagnoux, M.D., M. Sc., MPH

Un jeune homme de 20 ans consulte le médecin parce qu'il souffre depuis un mois de fatigue généralisée et d'une arthrite migratrice intéressant les articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, le coude et les articulations métatarso-phalangiennes et s'accompagnant de raideur articulaire matinale. Plus tard, le patient se plaint de rougeur et de douleur oculaires et un ophtalmologue diagnostique une iritis bilatérale qui s'atténue rapidement sous l'effet d'un collyre. Le jeune homme ne manifeste aucun signe d'urétrite et il déclare ne pas avoir souffert de diarrhée. L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent médical personnel ou familial notable. Le patient n'a jamais fumé et il affirme ne pas consommer d'alcool ni de drogue à usage récréatif.

Les épreuves de laboratoire dressent le tableau suivant : taux d'hémoglobine : 123 g/L (valeurs normales, 140 g/L-180 g/L); leucocytes : $7,6 \times 10^9/L$ ($2,5 \times 10^9/L$ - $7,5 \times 10^9/L$); plaquettes : $491 \times 10^9/L$ ($150 \times 10^9/L$ - $400 \times 10^9/L$); sédimentation des érythrocytes : 33 mm/h (< 15 mm/h); protéine C-réactive (CRP) : 86 mg/L (< 10 mg/L); créatinine sérique : 66 $\mu\text{mol/L}$; SGPT : 64 U/L (< 36 U/L); phosphatase alcaline : 93 U/L (< 100 $\mu\text{mol/L}$). La recherche du facteur rhumatoïde (FR) a été positive (1:160). En revanche, les résultats sont négatifs quant au dosage des anticorps anti-nucléaires (ANA, pour *antinuclear antibodies*), des antigènes nucléaires solubles (ENA, pour *extractable nuclear antigens*) ainsi qu'au dépistage du VIH et des virus de l'hépatite B et C. Les analyses des urines sont normales. Les radiographies des mains ne montrent pas d'érosions.

Démarche diagnostique et traitement initial

Le patient consulte un médecin pour la première fois en se rendant dans une clinique sans rendez-vous un mois après l'apparition des symptômes articulaires. Le médecin prescrit du naproxène, qui se révèle efficace dans un premier temps. Après l'iritis bilatérale, le médecin ordonne le titrage des anticorps dirigés contre les protéines cycliques citrullinées (anti-CCP, pour *anti-cyclic citrullinated peptide*) et de l'antigène HLA-B27, mais les résultats sont négatifs. Les radiographies des articulations sacro-iliaques ne révèlent aucune anomalie; toutefois, vu l'arthrite persistante, le médecin amorce un traitement par le méthotrexate (MTX) et il établit un diagnostic initial de polyarthrite rhumatoïde (PR) au stade précoce.

Compte tenu de l'absence d'anticorps anti-CCP, le diagnostic de PR séropositive était discutable. Le FR n'est pas un marqueur spécifique. On observe parfois une séropositivité passagère pour le FR chez des patients qui manifestent une hypergammaglobulinémie ou des infections, y compris une hépatite C, ou de manière plus fréquente, chez des patients atteints de cryoglobulinémie ou d'autres maladies auto-immunes liées à des titres

élevés d'autres auto-anticorps, p. ex. des auto-anticorps dirigés contre le muscle lisse (hépatite auto-immune) ou des anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA, pour *antineutrophil cytoplasmic antibodies*). Presque toutes ces pathologies peuvent se manifester initialement par une polyarthrite non spécifique. L'iritis n'est pas un symptôme commun de la vascularite à ANCA, mais elle s'observe à l'occasion. Par conséquent, un diagnostic de spondylarthropathie réactionnelle pourrait être envisagé chez ce patient, car il n'est pas écarté par l'absence de l'antigène HLA-B27.

Toutefois, un mois plus tard, le patient constate une décoloration cyanotique des orteils ainsi que des engourdissements et des picotements aux mains (dans les territoires de la branche droite du nerf cubital et des deux branches du nerf médian), à la face latérale des jambes et à la face dorsale des pieds, principalement autour de la malléole interne droite; il note également une faiblesse des mains et des extenseurs du gros orteil gauche. L'électromyographie, incluant un test de la conduction des nerfs, confirme le diagnostic de mononévrite multiple. À ce stade, la créatinine sérique est de nouveau à la

hausse, à 220 $\mu\text{mol/L}$; les analyses d'urine indiquent une hématurie à 4+ et une protéinurie à 3+; la concentration de la CRP est de 86 mg/L. Les radiographies pulmonaires sont normales.

Les résultats des examens cliniques et biologiques n'orientent plus le diagnostic vers la PR ni vers la spondylarthropathie, mais ils appuient plus probablement la présence d'une vascularite des vaisseaux de calibre moyen (p. ex. une polyartérite noueuse) ou des vaisseaux de petit calibre (p. ex. une vascularite à ANCA). La mise en évidence d'une atteinte rénale entraînant une hématurie et une protéinurie en l'absence d'hypertension artérielle évoque davantage la vascularite à ANCA que la polyartérite noueuse. La détection de cylindres érythrocytaires dans l'urine, un signe qui évoque une glomérulopathie (contrairement à une lésion rénale ischémique s'observant dans la polyartérite noueuse et, en général, non reliée à la présence de cylindres érythrocytaires), appuie un diagnostic de vascularite à ANCA.

En attendant les résultats de la recherche des ANCA, on administre au patient de la méthylprednisolone i.v. en perfusions intermittentes (1 g/jour, pendant trois jours consécutifs). Après l'ultrasonographie rénale, on procède à une biopsie du rein qui démontre une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune à croissants. La recherche des ANCA est positive, et on observe un rehaussement cytoplasmique en immunofluorescence indirecte ainsi qu'une spécificité pour la protéinase 3 (PR3) au test ELISA (dosage immunoenzymatique). À la lumière de ce diagnostic définitif de vascularite à ANCA, avec présence d'anticorps dirigés contre la PR3 (anti-PR3) et d'ANCA dirigés contre le cytoplasme (c-ANCA), et démontrée par la biopsie du rein (granulomatose avec polyangéite [GPA, pour *granulomatosis with polyangiitis*] ou polyangéite microscopique [PAM, ou en anglais : MPA, pour *microscopic polyangiitis*]), d'autres traitements d'induction sont envisagés, y compris un agent immunosuppresseur et la plasmaphérèse.

Discussion à propos du diagnostic

La vascularite à ANCA touche principalement les voies respiratoires et les reins, et elle inclut les entités suivantes : la GPA (auparavant appelée granulomatose de Wegener), la PAM et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA, pour *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*) (aussi appelée syndrome de Churg-Strauss [SCS]). Selon

une étude récente menée dans le nord de la Saskatchewan, le taux de prévalence de la GPA et de la PAM avec atteinte rénale démontrée par la biopsie était de 11,7 par million d'habitants¹.

Les manifestations musculosquelettiques, principalement les arthralgies et les myalgies, s'observent dès le diagnostic chez environ 60 % des patients atteints d'une vascularite à ANCA. Comme c'est le cas pour notre patient, ces manifestations peuvent être les premiers et les principaux signes de la maladie, jusqu'à l'apparition des caractéristiques usuelles. Les caractéristiques les plus évocatrices de la GPA comprennent les manifestations otorhinolaryngologiques (ORL) (p. ex. une rhinite croûteuse, une sinusite destructrice, un nez en pied de marmite) et des nodules pulmonaires (avec ou sans cavitations). L'asthme et la polyposé (allergique) nasale comptent parmi les signes cardinaux de l'EGPA. La glomérulonéphrite pauci-immune et l'hémorragie alvéolaire peuvent survenir dans les trois formes de vascularite à ANCA, bien que rarement dans l'EGPA. La mononévrite multiple est également fréquente dans ces trois pathologies, mais à un degré moindre dans l'EGPA.

Bien qu'on retrouve des anticorps anti-PR3 c-ANCA chez plus de 90 % des patients atteints d'EGPA multi-systémique, quelques patients sont négatifs. Certains patients sont positifs pour l'autre type principal d'ANCA, soit l'ANCA dirigé contre la myéloperoxydase (anti-MPO) qui est plus souvent relié à la PAM. En l'absence de toute manifestation ORL ou pulmonaire caractéristique de la GPA, il est difficile de déterminer si notre patient est atteint de GPA ou de PAM. L'iritis est rare dans les trois formes de vascularite à ANCA et elle n'est spécifique d'aucunes. Le diagnostic « le plus sage » à ce stade serait donc une vascularite à ANCA de type anti-PR3 c-ANCA. Soulignons que plusieurs études cliniques et génétiques récentes donnent à penser que le type d'ANCA en jeu pourrait bel et bien influencer de manière plus importante sur l'évolution et l'issue de la maladie que la distinction entre la GPA ou la PAM, parfois difficile à établir. D'après la plus récente version de la classification de Chapel Hill, nous devrions pour le moment continuer à décrire la vascularite à ANCA dans ses trois formes (soit la GPA, la PAM et l'EGPA), au lieu d'établir de nouvelles formes individuelles de vascularite en fonction du statut et du type des ANCA. Toutefois, la classification précise également qu'on devrait toujours ajouter un préfixe aux termes GPA, PAM et

EGPA pour indiquer la réactivité des ANCA. Chez notre patient, le diagnostic demeurerait une granulomatose accompagnée d'une « GPA ou PAM » anti-PR3 c-ANCA+.

Discussion à propos du traitement

Les taux de mortalité sont nettement plus élevés chez les patients atteints de vascularite à ANCA que dans la population générale, en particulier si le diagnostic ou le traitement, ou les deux, sont tardifs. Le traitement d'association par la cyclophosphamide (CYC) et les corticostéroïdes (CS) a entraîné une nette amélioration des premiers résultats thérapeutiques pendant les quatre dernières décennies; plus de 90 % des patients obtiennent maintenant la rémission de la maladie, alors qu'au début des années 1950, le taux de mortalité à un an atteignait 80 %. Comme l'ont démontré plusieurs études ultérieures (Tableau 1), le traitement usuel de la vascularite à ANCA est aujourd'hui bien codifié et adapté en fonction de la gravité de la maladie et du degré d'atteinte des organes afin de maximiser les chances de rémission et de réduire le risque d'effets indésirables reliés au traitement.

On peut distinguer la vascularite à ANCA selon les formes qui causent une atteinte des principaux organes ou qui menacent le pronostic vital et les formes circonscrites². Les patients comme celui de notre étude de cas qui manifestent d'emblée une atteinte d'un organe vital (atteinte rénale dans ce cas) devraient recevoir sans délai des CS à dose forte en association avec un puissant immunosuppresseur, soit la CYC ou le rituximab. Le principal but du traitement est d'induire une rémission qui, dans ce cas particulier, signifie le rétablissement de la fonction rénale normale ou à tout le moins son rétablissement partiel, puis la stabilisation de son état et la résolution de toutes les manifestations extra-rénales. Une stratégie thérapeutique moins énergique ne devrait être tentée que si le patient est atteint d'une forme circonscrite et peu grave de la maladie, sans atteinte rénale².

La plupart des schémas thérapeutiques incluant les CS comprennent l'administration initiale de perfusions intermittentes de méthylprednisolone i.v. (0,5 g/j à 1 g/j pendant trois jours consécutifs) pour les patients touchés par les manifestations graves, suivie de la prednisone par voie orale à 1 mg/kg/j pendant deux à quatre semaines, avec des réductions progressives de 10 % de la dose jusqu'à 10 mg/j – 20 mg/j à la semaine 12. La stratégie subséquente pour réduire progressivement la dose ainsi

que la durée optimale du traitement par un CS suscitent encore des débats; la durée optimale du traitement varie de six mois à plusieurs années. Dans la plupart des essais cliniques européens antérieurs, la durée minimale du traitement par CS était de 18 à 24 mois, environ.

Co-administrée avec les CS, la CYC est devenue la norme de soins pour induire la rémission chez les patients atteints d'une vascularite à ANCA grave. La CYC peut être administrée chaque jour par voie orale (2 mg/kg/j), ou par des perfusions intermittentes i.v. (15 mg/kg toutes les deux semaines pour les trois premières perfusions, puis toutes les trois semaines), avec des ajustements de doses effectués en fonction de l'âge et de la fonction rénale du patient. Ces deux schémas thérapeutiques confèrent une efficacité égale, sans qu'on observe une différence du délai jusqu'à la rémission, bien qu'on ait noté un moins grand nombre d'épisodes de leucopénie chez les patients traités par des perfusions intermittentes i.v. À cause de la toxicité reliée au traitement de longue durée par la CYC (en particulier les risques d'infertilité et de cancer de la vessie plus tard au cours de la vie), la durée de ce traitement, lorsqu'il se révèle efficace, ne doit pas dépasser six mois et la CYC doit être remplacée par un médicament d'entretien moins toxique comme l'azathioprine (AZA) ou le MTX³. On peut en effet cesser d'administrer la CYC lorsque la rémission est établie (souvent après trois mois)⁴; toutefois, les résultats du suivi de longue durée de patients qui avaient participé à certaines études européennes montrent que la CYC pour la voie orale a probablement réduit le taux de rechute après trois ans⁵, ce qui témoigne bien qu'une forte dose cumulée de CYC est également reliée à un faible taux de rechute (six perfusions intermittentes i.v. sur trois mois produisent une dose cumulée de 5 g à 8 g, comparativement à 9 g à 18 g pour la CYC prise quotidiennement par voie orale). L'équilibre entre l'efficacité et la toxicité de la CYC reste délicat et il en est ainsi bien après la phase d'induction du traitement.

En fondant leurs décisions sur les résultats de deux essais comparatifs à répartition aléatoire^{6,7}, la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis, puis Santé Canada, ont récemment autorisé l'emploi du rituximab comme une solution de rechange à la CYC pour induire la rémission chez des adultes atteints des formes graves de la GPA ou de la PAM à ANCA. Les critères précis pour obtenir le remboursement du médicament peuvent varier un peu d'une province à l'autre. L'essai RAVE⁶ avait pour but de

comparer l'induction de la rémission chez des patients traités par des CS (objectif : durée totale de six mois) et le rituximab (375 mg/m² par semaine pendant quatre semaines), puis par le placebo de l'AZA pendant une période allant jusqu'au 18^e mois, ou par la CYC pour la voie orale (2 mg/kg/j, suivie de l'AZA, une fois la rémission obtenue, à la dose de 2 mg/kg/j pendant une période allant jusqu'au mois 18); la population de l'étude était composée de 197 patients atteints de GPA ou de PAM⁶. Les résultats indiquent une non-infériorité du rituximab par rapport au schéma classique CYC-AZA au mois 6, et cette non-infériorité a été maintenue jusqu'au mois 18. Le rituximab n'est pas associé à l'infertilité ni au risque de cancer de la vessie plus tard au cours de la vie; l'étude a toutefois montré que le risque d'infections, surtout d'infections des voies respiratoires, était semblable dans les deux schémas thérapeutiques, un constat décevant.

L'essai comparatif à répartition aléatoire MEPEX⁸ a par ailleurs montré que la plasmaphérèse (sept séances sur 14 jours) a été reliée à une fréquence plus élevée de rétablissement de la fonction rénale à un an, comparativement aux perfusions intermittentes de méthylprednisolone i.v. (1 g/j pendant trois jours consécutifs). Toutefois, cet essai n'a pas permis de démontrer un effet bénéfique significatif sur la survie chez les patients manifestant un syndrome pulmonaire-rénal; en outre, la proportion de patients encore atteints d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) après la fin de la première année de suivi a été éventuellement comparable. Parce que les injections intermittentes i.v. de méthylprednisolone sont parties intégrantes du traitement classique des formes graves de la vascularite à ANCA, et non une solution de rechange à la plasmaphérèse, et parce que la taille de la population de l'essai MEPEX était petite, le véritable effet bénéfique potentiel de la plasmaphérèse dans le traitement de ces formes graves de la maladie demeure incertain. L'essai PEXIVAS est mené précisément pour déterminer si la plasmaphérèse réduit efficacement la mortalité et la progression vers l'insuffisance rénale de stade ultime. Plusieurs centres canadiens participent à cette étude internationale, et chaque patient atteint d'une vascularite à ANCA et manifestant une atteinte rénale (filtration glomérulaire < 50 mL/min) ou une hémorragie alvéolaire ou les deux devrait être considéré comme un candidat potentiel à cette étude et soumis à l'évaluation requise pour déterminer son admissibilité⁹.

Revenons à notre patient

Il a donc été établi que notre patient est atteint d'une vascularite à anti-PR3ANCA+ avec des manifestations graves, comme en témoigne la présence d'arthrite, de mononévrite multiple et d'une iritis possible. Le patient est immédiatement traité par des CS à dose forte (perfusions intermittentes de méthylprednisolone i.v., puis la prednisone pour la voie orale). Le jeune homme refuse l'invitation à participer à l'essai PEXIVAS ainsi que la plasmaphérèse. Il s'inquiète du risque d'infertilité relié à la CYC; on lui propose la cryopréservation de son sperme avant d'amorcer le traitement par la CYC par voie orale (2 mg/kg/j, ou 150 mg/j dans son cas). Le patient n'a pas de régime privé d'assurance médicament pour aider à défrayer le traitement par le rituximab; il est protégé uniquement par un régime d'assurance maladie pour étudiants qui prendra fin bientôt. Il remplit tous les formulaires administratifs requis pour demander le remboursement du rituximab par l'intermédiaire du programme provincial d'accès exceptionnel; cette autorisation est accordée quatre semaines après le début du traitement par la CYC par voie orale. Le patient passe ensuite au rituximab. Au moment de la substitution du médicament, la créatinine sérique avait déjà atteint 140 µmol/L.

Deux mois après le début du traitement d'induction, la créatinine est de 110 mmol/L, la protéinurie persiste (1 g/L) ainsi que l'hématurie microscopique; en revanche, la concentration de la CRP est normale, la motricité est complètement rétablie et la neuropathie périphérique sensorielle est en voie de résolution. Le patient n'éprouve plus de douleurs articulaires et il a repris du poids (10 kg). Il faudra bientôt décider du traitement d'entretien, car le patient passe progressivement au stade de la rémission. Nous pourrions choisir de répéter le traitement par le rituximab qui avait induit la rémission, mais seulement en cas de poussée ou de rechute de la maladie, ou nous pourrions prescrire le médicament usuel, par exemple, la prise quotidienne d'AZA par voie orale (en commençant quatre à six mois après la dernière perfusion de rituximab). Le rituximab n'est pas approuvé pour le traitement d'entretien, même si plusieurs études rétrospectives ainsi que l'essai comparatif français MAINRITSAN ont récemment montré que l'administration systématique de nouvelles perfusions de rituximab (500 mg à 2 000 mg, selon l'étude,

tous les six mois) était susceptible d'être plus efficace que l'AZA pour préserver la rémission, et ce, avec un profil d'innocuité satisfaisant¹⁰.

Conclusion

Même si, en général, les organes cibles de la vascularite à ANCA sont les reins, les poumons, la peau et les nerfs périphériques, chez de nombreux patients les manifestations initiales de la maladie sont des symptômes musculo-squelettiques non spécifiques, ce qui risque de retarder le diagnostic. C'est pourquoi un diagnostic en temps opportun et l'administration du traitement approprié peuvent améliorer les résultats thérapeutiques dans leur ensemble. Par conséquent, il importe de penser dès le début à la possibilité de telles maladies rares lorsqu'un patient consulte à cause d'une arthrite qui s'accompagne de manifestations systémiques. Le clinicien se doit alors d'effectuer un suivi clinique et biologique très attentif durant les premières semaines suivant l'apparition de l'arthrite, comme nous le faisons normalement dans notre pratique de rhumatologie générale. On devrait envisager rapidement le titrage des ANCA pour les patients chez qui un diagnostic définitif, par exemple une infection ou une arthrite microcristalline, ne peut être établi avec certitude.

Depuis quelques décennies, plusieurs essais comparatifs à répartition aléatoire sur la thérapeutique de la vascularite à ANCA ont aidé à élaborer des stratégies de traitement plus efficaces et ayant des profils d'innocuité plus favorables pour ces patients. La CYC et les CSS demeurent le pilier du traitement d'induction de la rémission chez les patients atteints des formes graves et multi-systémiques de la vascularite à ANCA. Des données probantes montrent que le rituximab offre une solution de rechange efficace à la CYC pour induire la rémission chez les patients qui présentent des contre-indications ou une intolérance à la CYC, y compris chez ceux qui ont déjà été exposés à la CYC (cas de rechute) ou chez des patients jeunes en âge de procréer, ou les deux. La recherche devra répondre à de nombreuses autres questions pour aider à optimiser davantage les stratégies thérapeutiques, notamment à propos du rôle de la plasmaphérèse, de la durée optimale des traitements par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, ainsi que des meilleurs choix pour le traitement d'entretien après un traitement d'induction comprenant le rituximab. Plusieurs essais cliniques sont menés pour essayer de résoudre ces questions. Par conséquent, en présence d'un patient atteint d'une vascularite

à ANCA, le médecin devrait toujours envisager de communiquer avec un centre de référence sur la vascularite, comme ceux qui participent au Réseau canadien pour la recherche sur les vascularites (CanVasc) (www.canvasc.ca).

Références :

1. Anderson K, Klassen J, Stewart SA, et coll. Does geographic location affect incidence of ANCA-associated renal vasculitis in northern Saskatchewan, Canada? *Rheumatology* (Oxford) 2013; 52(10):1840-4.
2. Schönemarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(1):25-36.
3. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et coll. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359(26):2790-803.
4. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et coll. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody. *N Engl J Med* 2003; 349(1):36-44.
5. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et coll. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6):955-60.
6. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et coll. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3):221-32.
7. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et coll. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3):211-20.
8. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et coll. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7):2180-8.
9. University of Birmingham. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: an international randomised controlled trial. Disponible à l'adresse : www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/bctul/trials/renal/pexivas/in dex.aspx
10. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et coll. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *ACR Annual Meeting Abstracts. Arthritis Rheum* 2012; 64 (Suppl):1652.

Abdallah Alqethami, M.D.

*Boursier, domaine de la vascularite,
Service de rhumatologie, Département de médecine,
Mount Sinai Hospital,
Toronto, Ontario*

*Christian Pagnoux, M.D., M. Sc., MPH
Fondateur et vice-directeur de CanVasc
Professeur agrégé, Service de rhumatologie,
Département de médecine, Mount Sinai Hospital,
Toronto, Ontario*

Tableau 1

Sommaire des principaux essais comparatifs à répartition aléatoire du traitement de la vascularite à ANCA des 30 dernières années qui ont mené à des changements dans la façon dont les patients atteints de ces maladies rares et potentiellement fatales sont traités*

Nom de l'étude	Patients	Critères d'inclusion	Intervention étudiée	Critères principaux	Principales conclusions
CYCLOPS (De Groot et coll., 2009)	149	GPA ou PAM de diagnostic récent, avec atteinte rénale (Cr 150 µmol/L-500 µmol/L)	CYC par injections intermittentes (principalement i.v.) (15 mg/kg) vs CYC p.o. (2 mg/kg) jusqu'à la rémission + (dans les 2 groupes) prednisolone et traitement de consolidation par CYC pendant 3 mois après la rémission, puis AZA jusqu'au mois 18.	Délai jusqu'à la rémission	La CYC i.v. en perfusions intermittentes a induit la rémission aussi efficacement que la CYC p.o. en dose quotidienne, et ce, à une dose cumulée moindre de CYC (8,6 g vs 18 g) et avec une fréquence moindre de leucopénie. Au long cours (suivi de 4,3 ans), il n'y a pas eu d'écart dans les taux de survie, mais le taux de rechute a été moins élevé dans le groupe CYC p.o. en dose quotidienne, vs le groupe CYC i.v. (RRI 0,50, IC à 95 % 0,26-0,93; p = 0,029).
RAVE ⁶ (Stone et coll., 2010)	197	GPA ou PAM grave, ANCA+, nouvelle ou rechute (mais avec Cr < 354 µmol/L et sans atteinte menaçant le pronostic vital)	Rituximab (375 mg/m ² /sem. x 4) vs CYC p.o., puis AZA + (dans les 2 groupes) CS (durée visée : 6 mois).	Rémission complète sans CS à 6 mois	Le rituximab n'a pas été inférieur au schéma CYC-AZA à 6 mois et à 18 mois, et il a été supérieur au schéma CYC-AZA dans les cas de rechute (à 6 mois; à 18 mois, il a été seulement non inférieur). Taux d'infections semblables dans les deux groupes.
RITUXVAS ⁷ (Jones et coll., 2010)	44 (rapport 3:1)	GPA, PAM à ANCA+, ou vascularite à ANCA circonscrite au rein, avec néphropathie	Rituximab (375 mg/m ² /sem. x 4) + 2 perfusions i.v. de CYC (15 mg/kg, jour 1 et jour 14) vs perfusions i.v. de CYC seulement (15 mg/kg) pendant 3 à 6 mois, puis (dans les 2 groupes) AZA + CS.	Rémission soutenue et taux de manifestations indésirables graves à 12 mois	Le rituximab n'a pas été supérieur au schéma CYC-AZA. Les taux de rémission ont été élevés dans les deux groupes. Taux de manifestations indésirables graves précoces semblables dans les deux groupes.
MEPEX ⁸ (Jayne et coll., 2007)	137	GPA ou PAM de diagnostic récent, avec atteinte rénale et Cr > 500 µmol/L	Plasmaphérese vs méthylprednisolone i.v. en perfusions intermittentes (1 g pendant 3 jours) + (dans les 2 groupes) prednisolone p.o. et CYC p.o. pendant 6 mois, puis AZA.	Rétablissement de la fonction rénale à 3 mois, (sans besoin de dialyse)	Réduction de 24 % du risque de progression vers l'IRSU dans le groupe plasmaphérese. RRI de 0,81 pour le décès ou l'IRSU à long terme (4 ans) dans le groupe plasmaphérese vs méthylprednisolone i.v. (IC à 95 % 0,53-1,23) avec un RRI pour l'IRSU de 0,64 (IC à 95 % 0,40-1,05).
NORAM (De Groot et coll., 2005)	100	GPA ou PAM de diagnostic récent, avec une Cr < 150 µmol/L et sans atteinte d'un organe vital	MTX (15 mg avec augmentation graduelle jusqu'à 25 mg/sem.) vs CYC p.o. chaque jour + (dans les 2 groupes) prednisone p.o. Tous les traitements ont cessé au mois 12.	Rémission à 6 mois	Le taux de rémission n'a pas été inférieur dans le groupe MTX, mais la rémission a été plus tardive chez les patients qui manifestaient une atteinte plus étendue ou une atteinte pulmonaire. Le taux de rechute à 18 mois a été plus élevé dans le groupe MTX. Les manifestations indésirables ont été moins fréquentes dans le groupe MTX, sauf pour la dysfonction hépatique.
CYCAZAREM ⁴ (Jayne et coll., 2003)	144	GPA ou PAM de diagnostic récent, ou atteinte rénale circonscrite, avec atteinte d'au moins un organe vital (mais Cr < 500 µmol/L)	AZA p.o. (2 mg/kg) vs continuation de la CYC p.o. (1,5 mg/kg) pendant 12 mois (puis AZA pour tous jusqu'au mois 18) + traitement d'induction pour tous par la CYC p.o. et la prednisolone jusqu'à la rémission (3 à 6 mois), puis répartition aléatoire pour le traitement d'entretien.	Rechute (grave ou légère) et manifestations indésirables à 18 mois	Il n'y a pas eu d'écart des taux de rechute et des manifestations indésirables entre les groupes (les analyses des résultats du suivi de longue durée ne sont pas terminées).
WEGENT ³ (Pagnoux et coll., 2008)	126	GPA ou PAM multisystémique de diagnostic récent	MTX (0,3 mg/kg/sem. p.o. ou s.c. en cas d'intolérance du MTX p.o.) vs AZA p.o. (2 mg/kg/j) pendant 12 à 16 mois + traitement d'induction pour tous par la CYC i.v. en perfusions intermittentes et la prednisone jusqu'à la rémission (3 à 6 mois), puis trois perfusions intermittentes (consolidation) avant la répartition aléatoire pour le traitement d'entretien.	Manifestations indésirables (graves) ou motivant l'abandon du médicament à l'étude) et rechute	Il n'y a pas eu d'écart des taux de rechute et des manifestations indésirables entre les groupes (les analyses des résultats du suivi de longue durée ne sont pas terminées).
IMPROVE (Hiemstra et coll., 2010)	165	GPA ou PAM grave, ANCA+, nouvelle ou rechute (mais avec Cr < 354 µmol/L et sans atteinte menaçant le pronostic vital)	MMF p.o. (2 g/j) vs AZA p.o. (2 mg/kg/j) jusqu'au mois 42 + traitement d'induction pour tous par la CYC i.v. ou p.o. en administration intermittente jusqu'à la rémission (3 à 6 mois), puis répartition aléatoire pour le traitement d'entretien.	Survie sans rechute; manifestations indésirables	Le MMF a été moins efficace que l'AZA pour préserver la rémission (RRI de rechute 1,69 [IC à 95 % 1,06-2,70; p = 0,03]). Le taux des manifestations indésirables graves n'a pas différencié de manière significative entre les groupes.

*Tous les essais cliniques sont commentés plus en détails dans l'article-synthèse mentionné en référence.
 ANCA (anti-neutrophil cytoplasm antibodies) anticorps dirigés contre le cytoplasme des polymorphes neutrophiles; GPA (granulomatosis with polyangiitis) granulomatose avec polyangéite; PAM : polyangéite microscopique; i.v. : par voie intraveineuse; p.o. : par voie orale; Cr : créatinine; CS : corticostéroïdes; CYC : cyclophosphamide; AZA : azathioprine; RRI : rapport des risques instantanés; MTX : méthotrexate; MMF : mycophénolate mofétil; IRSU : insuffisance rénale au stade ultime