

*Cas clinique*

## CE N'ETAIT PAS UNE MYASTHENIE

Michelle Pirotte, A. Delens, C. Wahlen, F. Dome, T. Couvreur, L. Guillevin, M. Ramaut

*CHC Espérance, Liège*

### ABSTRACT

Un patient de 49 ans se présente à la consultation en raison d'une dyspnée. Il se dit fatigué. La mise au point initiale habituellement entreprise en pareilles circonstances se révèle peu contributive. Le tableau se complique par la survenue de symptômes neurologiques...

Monsieur GJ, âgé de 49 ans, consulte en novembre 2012 en raison d'une dyspnée progressive avec asthénie importante. Ses antécédents médicaux comprennent un œsophage de Barrett non dysplasique, une hernie discale L5-S1, une hyperlipidémie de grade IIb. Sur le plan chirurgical, on note une cure d'hémorroïdes, une excision de polypes coliques et une fundoplicature gastrique selon Nissen. L'anamnèse familiale est vierge. Ce patient ne fume pas et ne consomme pas d'alcool. Il travaille dans les matériaux de construction.

La dyspnée décrite par Monsieur GJ est de grade IIb. Toux et expectorations sont absentes, mais cette dyspnée s'accompagne d'une gêne thoracique atypique avec de légères palpitations, sans douleur franche. Il n'y a ni œdème des membres inférieurs, ni orthopnée. Le patient ne décrit aucun malaise lipothymique. Son anamnèse fouillée révèle un épisode d'hémoptyxies durant l'année de la consultation.

### Clinique

Le poids du patient est de 84kg, la taille de 176cm, la pression artérielle de 120/80mmHg, la fréquence cardiaque, régulière, de 93/min, la saturation en oxygène de

98%.

Le bilan cardiologique comprenant un électrocardiogramme, Holter, échocardiographie de repos, examen doppler des vaisseaux du cou et des membres inférieurs, test d'effort, scanner des artères coronaires et test aux microbulles s'avère rassurant.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont dans les limites de la normale. Le scanner thoracique révèle l'existence de deux adénopathies centimétriques péri-œsophagiennes distales, sans lésion pulmonaire.

La biologie met en évidence un taux d'hémoglobine de 17,8g/dl et un hémocrite de 52%. La ponction de moelle s'avère normale, ce qui permet d'écarter une hémopathie. La recherche négative d'une mutation du gène JAK-2 permet d'exclure une maladie de Vaquez.

## Un dyspnée persistante...et des parésies

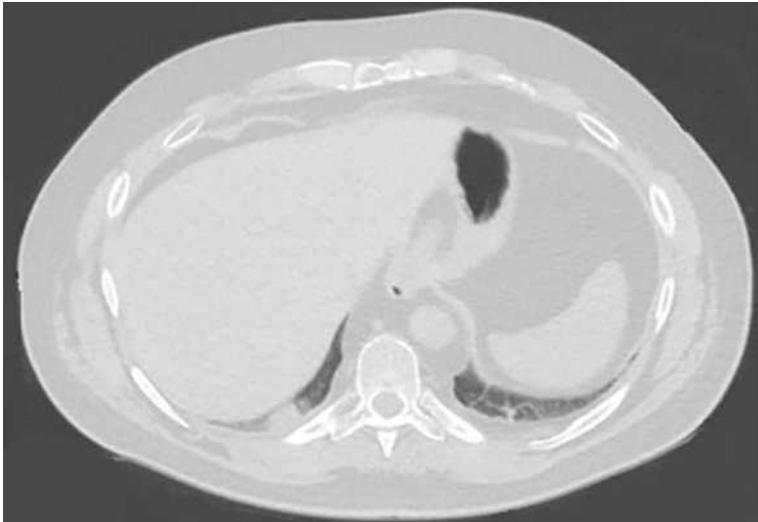
En août 2014, le patient présente, sur fond de dyspnée persistante, des parésies musculaires localisées aux membres inférieurs, plus précisément aux triceps suraux. Elles surviennent à l'effort et sont associées à des douleurs musculaires et articulaires entraînant le réveil. Ces parésies augmentent en fin de journée et diminuent au repos.

Les muscles oculomoteurs et palpébraux ne sont pas atteints. L'électro-neuro-myogramme (ENMG) montre un décrétement du potentiel d'action de 12% lors des stimulations répétées du nerf mais les électromyographies de contrôle ultérieures ne le confirment pas. Les anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine sont négatifs. Le traitement d'essai par inhibiteur des cholinestérases ne donne pas de résultat.

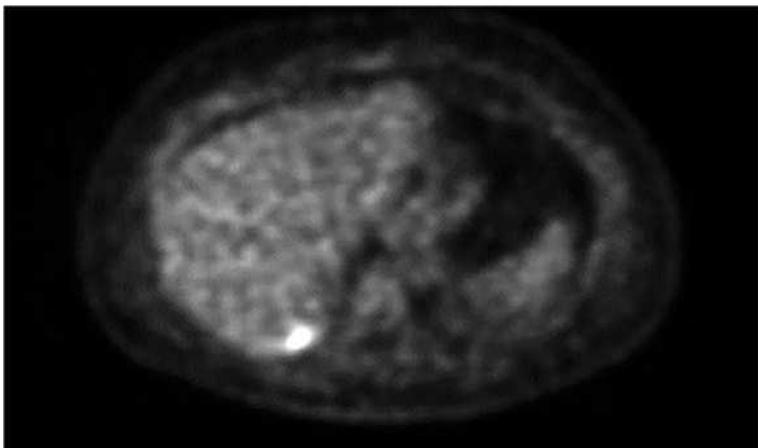
## Une formation nodulaire

Un Petscan du corps entier est demandé en octobre 2014 afin d'exclure une origine paranéoplasique. Il met en évidence une formation nodulaire pulmonaire d'environ 2cm, hypermétabolique au niveau du segment postéro-basal du lobe inférieur droit associée à des adénopathies hypermétaboliques sous-carinaires et hilaires homolatérales (Figure 1) (Figure 2).

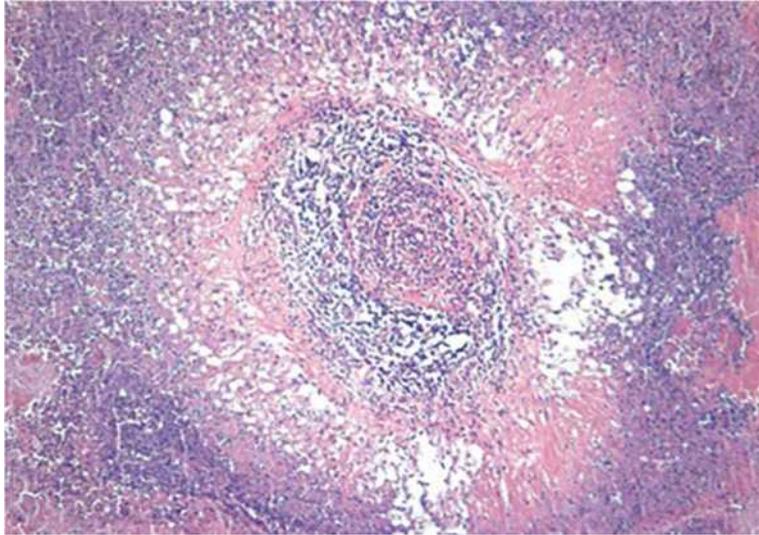
**Figure 1** : Formation nodulaire de 20mm située au niveau du sinus costodiphragmatique postérieur droit.



**Figure 2** : Foyer pulmonaire hyperfixant intense au niveau du segment postérobasal du lobe inférieur droit.



**Figure 3 :** Vascularite nécrotique.



On observe également d'autres micronodules pulmonaires discrètement hypermétaboliques au niveau du segment latéro-basal du lobe inférieur droit. Ces adénopathies sont d'apparition récente puisque en décembre 2012 un Petscan réalisé pour un bilan d'adénopathies, dans le contexte d'un œsophage de Barrett, était négatif.

La biologie montre un syndrome inflammatoire avec une VS à 22mm/h. La neurone-spécifique éolase (NSE) retrouvée dans les cancers bronchiques à petites cellules ainsi que l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le CYFRA 21-1 plus spécifiques des cancers bronchiques non à petites cellules, sont négatifs. Les anticorps anti-nucléaires, anti-muscles lisses et les ASCA le sont également. La sérologie c-ANCA de type PR3 est négative. La fonction rénale est normale. La taille du nodule et sa captation élevée au Petscan plaident en faveur d'une origine maligne. Deux ponctions trans-thoraciques sont réalisées afin d'obtenir un diagnostic histologique mais elles se révèlent peu contributives.

## Thoracoscopie

Une biopsie par thoracoscopie à visée diagnostique a lieu en janvier 2015. Elle permet d'identifier une lésion nodulaire ovale, nacrée, uniforme et circonscrite dans le sinus costodiphragmatique postérieur droit. Une exérèse de la lésion par *wedge resection* pulmonaire emportant l'entièreté du nodule est réalisée avec des marges de résection

satisfaisantes. Aucune lésion pleurale n'est objectivée et le parenchyme pulmonaire apparaît par ailleurs macroscopiquement sain. La pièce de résection pulmonaire mesure 9x3,5x2cm. On observe en sous-pleural une lésion blanchâtre indurée de 2x2,5cm.

L'examen microscopique montre un parenchyme pulmonaire largement remanié avec, en sous-pleural, une large zone de nécrose, à contours géographiques. Cette nécrose s'étend aux vaisseaux et est polymorphe, associant des neutrophiles, des globules de pus et des éosinophiles (Figure 3). Cette vascularite nécrotique présente, focalement, un aspect de granulome à cellules géantes (Figure 4). La coloration de Grocott ne met pas en évidence de surinfection mycotique. L'orcéine confirme la présence de zones de vascularite avec de larges foyers de fibrose en périphérie.

## Quel traitement ?

La vascularite de Wegener est donc confirmée par histologie tandis qu'il n'existe aucun argument en faveur d'une pathologie infectieuse ou tumorale. Le patient n'avait pas répondu à un traitement immunosuppresseur par azathioprine en 2014 et, au vu des données complémentaires, l'hypothèse d'un échec de traitement dû à une posologie insuffisante est avancée. Le traitement de la maladie de Wegener nécessite des doses de 2 à 3mg par kg et par jour.

Un schéma thérapeutique est élaboré en mai 2015, comprenant du méthotrexate 30mg/semaine associé à une corticothérapie instaurée à une dose de 32mg/jour et poursuivie en traitement de fond à une dose de 5mg/jour eu égard au caractère peu inflammatoire au stade actuel.

Le patient est revu quelques mois plus tard. Son traitement comporte du méthotrexate 30mg/semaine, de l'acide folique, de la méthykprednisolone 20mg/jour ainsi que du diazépam 10mg le soir. Les douleurs musculaires ont disparu, mais la dyspnée s'est aggravée et est désormais de grade III. Le poids a augmenté de 16kg.

La PA de 145/80mmHg, la FC de 100/min. Le patient est apyrétique. La saturation est de 88% à l'air ambiant. L'auscultation pulmonaire est normale.

La biologie montre une dégradation de la fonction rénale qui se dégrade avec une

clairance de la créatinine de 66ml/min selon la formule MDRD. Le taux d'acide urique est de 8,5U/ml. On observe également une cytolysé hépatique avec augmentation des TGO et des TGP à, respectivement, 65 et 69U/l. La CRP est de 16,4mg/l.

Une toux importante empêche la réalisation d'EFR. L'oxymétrie nocturne montre une désaturation en dessous de 90% durant 76% du temps d'enregistrement avec une saturation minimale de 72%.

Le CT-scan thoracique de contrôle montre l'existence une pneumopathie infiltrante avec la présence d'opacités en verre dépoli mosaïque (Figure 5), ce qui conduit à l'arrêt du méthotrexate et à une majoration de la dose de corticoïdes à 64mg par jour. Les résultats de l'oxymétrie nocturne poussent à mettre sur pied une oxygénothérapie à domicile.

## Détour par les soins intensifs

L'état respiratoire du patient s'aggrave en août 2015, nécessitant une hospitalisation en soins intensifs. Le patient est apyrétique mais polypnéique avec une fréquence respiratoire de 48/min. La saturation est de 85% avec 6 litres d'oxygène.

Le scanner thoracique montre de multiples plages en verre dépoli (Figure 6), la biologie un syndrome inflammatoire avec légère aggravation de l'insuffisance rénale chronique et alcalose respiratoire. Les examens microbiologiques (hémoculture, expectorations) sont non contributifs.

L'instabilité respiratoire du patient fait renoncer au lavage broncho-alvéolaire.

Le traitement instauré consiste en un traitement anti-infectieux empirique comprenant rocéphine, clarithromycine et voriconazole. Une nette amélioration clinique autorise une sortie du service de réanimation où l'intubation n'a finalement pas été nécessaire. L'icônographie thoracique est corrélée à l'évolution clinique favorable.

Un traitement par cyclophosphamide est instauré en octobre 2015.

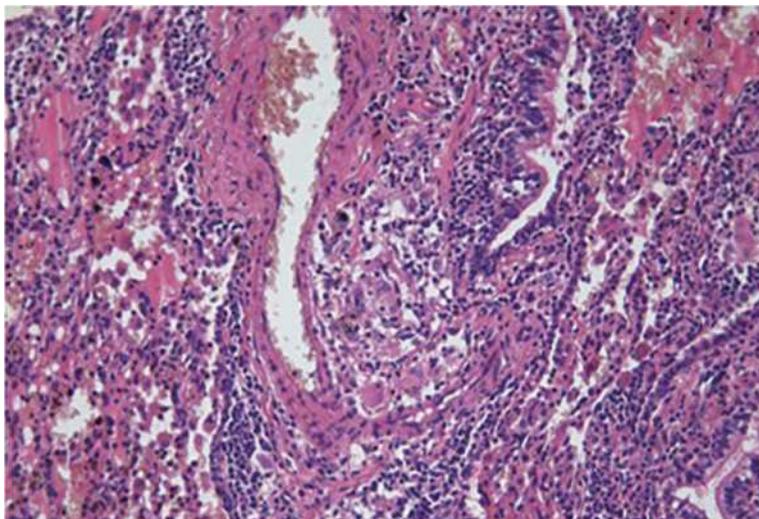
## La maladie de Wegener en quelques mots

La granulomatose avec polyangéite ou maladie de Wegener est une vascularite primaire localisée aux vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules). C'est une maladie rare. Sa prévalence est de 3 à 4 pour 100 000 habitants.

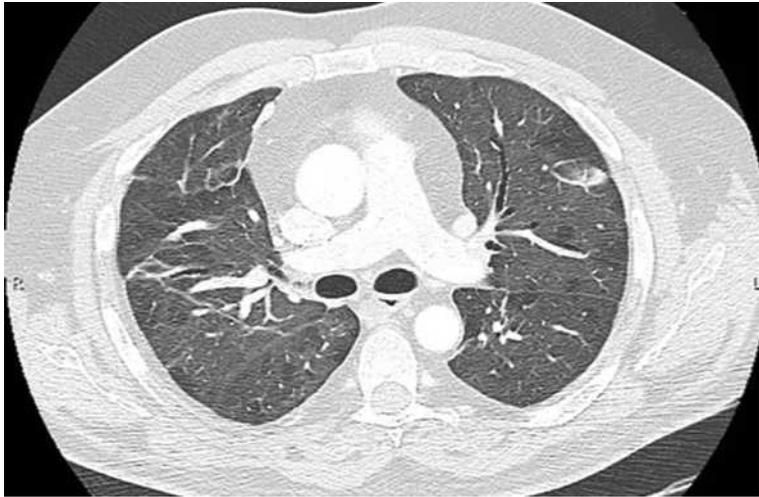
Sa physiopathologie n'est pas complètement élucidée mais la caractérisation des c-ANCA a permis d'énoncer quelques hypothèses étiologiques. Celle-ci repose sur l'expression de la protéinase 3 cytoplasmique (PR3) à la surface des polynucléaires neutrophiles. L'expression de PR3 est favorisée par un terrain cytokinique associé à un antigène inconnu. Le système immunitaire du malade réagit à la PR3 en produisant des anticorps dirigés contre elle et qui vont adhérer au cytoplasme des neutrophiles: les c-ANCA. S'en suit une cascade inflammatoire au niveau des parois vasculaires. Cette vascularite évolue progressivement vers la thrombose, avant que ne se forme un granulome constitué de différentes populations lymphocytaires (1, 2).

Sur le plan anatomopathologique, ceci se traduit par une nécrose ischémique en carte géographique associée à une granulomatose au contenu cellulaire polymorphe (neutrophiles, lymphocytes, cellules géantes multi-nucléées).

**Figure 4 :** Vascularite à cellules géantes caractéristique de la maladie de Wegener.



**Figure 5 :** *Infiltrat en verre dépoli mosaïque au sein des deux poumons sans épanchement pleural ou péricardique.*



**Figure 6 :** *Evolution péjorative du tableau tomодensitométrique avec multiples plages en verre dépoli avec zones de condensations triangulaires.*



La forme typique de la maladie de Wegener est caractérisée par une atteinte ORL, pulmonaire et rénale. L'atteinte du système nerveux existe mais est plus rare. Elle est principalement localisée au système nerveux périphérique. Des manifestations articulaires et musculaires ont également été retrouvées (3, 4).

Le diagnostic reste avant tout histologique. La présence de c-ANCA est un paramètre immunologique important pour celui-ci. Selon les études, ils sont retrouvés dans plus de 80% des formes diffuses et environ 50% des formes localisées (3).

Cette maladie est grave et peut-être associée à une mortalité importante en l'absence de traitement. Ce dernier associe des corticoïdes et de l'azathioprine en première intention mais plusieurs schémas thérapeutiques existent. L'attitude thérapeutique doit être définie au cas par cas.

## Diagnostic différentiel des nodules pulmonaires

Le cas clinique évoqué ici illustre une maladie de Wegener de présentation atypique. Celle-ci mimait une myasthénie de Duchêne, diagnostic qui n'a finalement pu être retenu. Les symptômes neurologiques ont par ailleurs conduit à exclure un syndrome paranéoplasique et la mise au point a abouti à la découverte d'un nodule pulmonaire.

Plusieurs diagnostics sont à envisager devant une masse pulmonaire d'apparition récente et d'aspect nodulaire:

- tumeur maligne : carcinome bronchique, lymphome, métastase, tumeur carcinoïde;
- tumeur bénigne : hamartochondrome, fibrome, lipome;
- origine infectieuse : granulome de tuberculose ou d'une mycose, infection à germe opportuniste, pneumonie organisée, abcès, nodule nécrobiotique;
- origine inflammatoire : maladie de Wegener;
- origine vasculaire : anévrisme de l'artère pulmonaire, varices pulmonaires, malformation artérioveineuse, infarctus pulmonaire, hématome, hémangiome;
- autres : bronchocèle, pneumatocèle, amyloïdose, ganglion intra-pulmonaire (5).

## De la littérature à la clinique

Le mode de présentation de la maladie de Wegener chez ce patient appelle quelques commentaires complémentaires.

Une relecture fouillée des antécédents attire l'attention sur des consultations répétées pour troubles de l'audition et un diagnostic d'hypo-acousie de transmission de cause indéterminée. Les manifestations ORL sont un signe d'appel fréquent de la maladie (6) et peut-être le déficit auditif décrit dans les antécédents était-il lié à une vascularite.

Dans le cas présent, le principal symptôme initial était une dyspnée, un signe peu spécifique mais présent dans la plupart des présentations cliniques de la maladie de Wegener (1, 7). La dyspnée est toutefois souvent corrélée à l'imagerie, laquelle permet l'identification d'infiltrats parenchymateux d'allure inflammatoire ou de nodules voire d'excavations (8, 9). Dans le cas décrit ici, les nodules n'ont été observés que deux ans plus tard.

Aucun cas de myasthénie avérée associée à une vascularite granulomateuse de Wegener n'a été rapporté dans la littérature. Une symptomatologie neurologique est décrite. Elle est parfois inaugurale (3). Comme mentionné plus haut, l'atteinte périphérique est plus fréquente que l'atteinte centrale. Elle est plus répandue chez les hommes, les personnes âgées et les sujets ayant un taux élevé de c-ANCA (10). Dans le cas décrit, la parésie accompagnée de douleurs musculaires pourrait être expliquée par une multi-neuropathie sensitivomotrice secondaire à l'atteinte des vasa-nervorum (11).

Sur le plan biologique, la négativité des anticorps c-ANCA est un peu surprenante dans une forme qui semble diffuse. Selon certains auteurs, la prévalence de l'atteinte neurologique est plus grande chez les patients ayant un titre élevé de c-ANCA (10). D'autres décrivent toutefois des formes généralisées de maladie de Wegener caractérisés par un taux négatif de c-ANCA avec une atteinte neurologique centrale (12). Enfin, le syndrome inflammatoire est mentionné dans la littérature (1-3).

## Quelles recommandations pour le traitement ?

Le gold standard actuel est l'association de cyclophosphamide et de corticoïdes en termes de traitement d'attaque. Cette option ne peut être prolongée à long terme car elle ne prévient pas efficacement les récurrences et est associée à une toxicité élevée. L'azathioprine est proposée en traitement d'entretien dès lors qu'elle induit moins d'effets secondaires (13). Dans le cas présent, le patient n'a pas répondu à l'association initiale azathioprine-corticoïdes. Une alternative était donc souhaitable : la mortalité de la maladie de Wegener peut dépasser 93% à 2 ans sans traitement adéquat, un traitement efficace entraînant une rémission dans 30 à 90% des cas (14).

L'échec de l'azathioprine a conduit à utiliser le schéma méthotrexate-corticoïdes. Utilisé dans les cas de maladie de Wegener peu sévère avec fonction rénale initialement normale, le méthotrexate permet d'obtenir une rémission comparable à celle qui est observée avec le cyclophosphamide et l'azathioprine, s'il n'est pas interrompu avant 12 mois (15, 16). Le taux de récurrence après arrêt du méthotrexate n'est toutefois pas négligeable, plus particulièrement lorsque les c-ANCA sont positifs, ce qui n'était pas le cas ici.

La pneumopathie interstitielle diffuse est un effet secondaire rare du méthotrexate. Elle est décrite chez 4% des patients dans l'étude de Pagnoux et al. (16). Elle est imprévisible et fulgurante.

Les facteurs de risque n'ont pas été étudiés dans la maladie de Wegener. Le méthotrexate est toutefois utilisé comme traitement de fond dans la polyarthrite rhumatoïde, à une dose plus faible de 15mg/ semaine. Kremer et al. ont décrit la plus grande série de pneumopathies associées au méthotrexate (29 cas) dans une étude rétrospective portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (17). Ils ont identifié plusieurs facteurs de risque tels qu'une maladie pulmonaire préexistante, un âge élevé et l'utilisation prolongée du méthotrexate.

Le diagnostic de pneumopathie interstitielle associée au méthotrexate est un diagnostic d'exclusion. Différents critères cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques ont été

suggérés mais n'ont pas été validés (18, 19).

Dans le cas évoqué ici, l'infiltrat en verre dépoli mosaïque observé au scanner thoracique a conduit à l'hypothèse d'une pneumopathie secondaire au méthotrexate, à un arrêt du traitement et à une intensification de la corticothérapie. Ces mesures n'ont pas empêché une aggravation de l'état respiratoire avec majoration des plages en verre dépoli au sein des deux poumons. Cette évolution, en dépit de l'arrêt du méthotrexate, ont fait envisager l'hypothèse d'une surinfection pulmonaire sur un terrain de vascularite répondant mal aux traitements immunosuppresseurs. Le traitement anti-infectieux empirique s'est avéré efficace.

## Rituximab?

Le rituximab est un anticorps anti-CD20 qui se fixe sur les lymphocytes B et provoque leur mort cellulaire. Par conséquent, les anticorps auto-immuns ne sont plus produits. Le rituximab a été évalué en seconde intention ou en cas de récurrence. La plupart des études ont été menées chez des patients c-ANCA positifs. Jones et al. rapportent un taux de rémission de 75% (49/65) chez les patients c-ANCA positifs traités (20). Guillevin et al. ont par ailleurs montré que l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien divise par 6 le nombre de rechutes par rapport à l'azathioprine et que le traitement peut être poursuivi chez plus de 90% des patients, ce qui tend à illustrer une tolérance satisfaisante (21).

Dans le cas présent, l'arrêt du méthotrexate a conduit à un traitement par cyclophosphamide administré par voie intraveineuse, plus rapidement actif que le rituximab. L'essai RAVE (*Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis*) a comparé le rituximab avec le cyclophosphamide et montré que le rituximab est plus efficace que le cyclophosphamide dans l'induction d'une rémission, même dans les cas d'hémorragie alvéolaire grave ou d'atteinte rénale (22). Les formes sévères de la maladie de Wegener, comme celles qui nécessitent une admission aux soins intensifs, étaient toutefois exclues (22).

## Quel pronostic ?

Une méta-analyse a déterminé les facteurs pronostiques de la maladie de Wegener à partir de 44 publications (14). Les facteurs pronostiques péjoratifs identifiés dans cette méta-analyse sont le sexe masculin, un titre élevé de c-ANCA, un âge avancé et une atteinte rénale.

Le patient évoqué ici n'en présentait aucun tandis que son taux de c-ANCA n'était pas significativement élevé. Il n'a toutefois pas répondu favorablement aux traitements immunosuppresseurs. Comme mentionné, quelques cas de patients ayant un taux faible de c-ANCA et présentant une atteinte généralisée ont été décrits (12). Ce qui suggère que le titre de c-ANCA n'est pas forcément corrélé à l'importance de la symptomatologie et ne permet pas d'adapter le traitement d'un patient atteint de granulomatose de Wegener.

L'objectif de cet article est, entre autres, de livrer des informations sur la recherche. Certaines des données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les instances belges en matière de soins de santé.

## Références

1. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-12.
2. Tognarelli S, Gayet J, Lambert M, Dupuy S, Karras A, Cohen P, Guillevin L, de Menthon M, Caillat-Zucman S. Tissue-specific microvascular endothelial cells show distinct capacity to activate NK cells: implications for the pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis. *J Immunol* 2014;192(7):3399-408. doi: 10.4049/jimmunol.1301508. Epub 2014 Mar 5.
3. Stone JH; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299-309.
4. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-32.
5. Alessandro Bonetti, John-David Aubert, *Rev Médicale suisse* 2008;2506-2510, un nodule pulmonaire solitaire.
6. Morales-Angulo C, Garda-Zornoza R, Obeso-Agüera S, Calvo-Alén J, Gonzalez-Gay MA. (Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis)). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012;63(3):206-11.
7. Burns A. Pulmonary vasculitis. *Thorax* 1998;53:220-27.
8. Christian Lohrmann, Markus Uhl, Elmar Kotter, Dieter Burger, Nadir Ghanem, Mathias Langer. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *European journal of radiology* 2005;53(3):471-7.
9. Zycinska K, Wardyn KA, Zycinski E, Zielonka TM. Association between clinical activity and high-resolution tomography findings in pulmonary Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl 6):833-8.
10. de Groot K; Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized

- Neurologic Evaluations of 128 Patients with Wegener Granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58(8):1215-21. doi:10.1001/archneur.58.8.1215
11. Jouret F, Noirhomme S, Grandin C, Lonneux M, Godfraind C, Lamberta M, Lefebvre C. Atteinte cérébrale au cours d'une maladie de Wegener. *La Revue de médecine interne* 2008;29:912-6.
  12. Reinhold-Keller E, de Groot K, Holl-Ulrich K, Arlt AC, Heller M, Feller AC, Gross WL. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized Wegener's granulomatosis consistently negative for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of the literature. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001;19:541-9.
  13. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. For the European Vasculitis Study Group: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Eng J Med* 2003;349:36-44.
  14. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004-10.
  15. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighe- ry C, Randomized trial of cyclophosphamide versus mtx for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Arthritis rheum* 2005;52;2461-9.
  16. Pagnoux c, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al for the french vaculitis study group: azathioprine or methotrexate maintenance for anca associated vasculitis. *N Eng J Med* 2008;359:2790-803.
  17. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:356-64.
  18. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H et al. Clinical characteristics of patients with

- rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol* 1997;24:2299-303.
19. Howes M, Tose J, White C, Kumar N, Heycock C, Kelly C. Can baseline pulmonary function tests predict pulmonary toxicity in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis? *Intern Med* 1999;7:51-4.
  20. Jones RB, ferraro AJ, Chaudrey AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis. *ArthritisRheum* 2009;60:2156-68.
  21. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khoutra C, Aumaitre O, Cohen P for the French Vasculitis Study Group (FVSG). Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA- associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-80.
  22. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA- Associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.