

Granulomatose avec Polyangéite : Mise au Point sur les Atteintes ORL, du Diagnostic Précoce aux Thérapies Ciblées

Granulomatosis with Polyangiitis: An Update on ENT Involvement from Early Diagnosis to Targeted Therapy

F. Handis, S. Benyahia

Service ORL et CCF CHU Mustapha Bacha

RÉSUMÉ

La granulomatose avec polyangéite (GPA) représente une vascularite systémique nécrosante dont les manifestations ORL sont parmi les plus fréquentes, pouvant constituer la porte d'entrée du diagnostic dans plus de 70 % des cas. L'atteinte naso-sinusienne, laryngée et otologique expose à un risque élevé de séquelles telles que la perforation septale ou la sténose sous-glottique, ce qui en fait un domaine de vigilance majeur pour le spécialiste ORL. Les avancées diagnostiques récentes — incluant les biomarqueurs sérologiques, les progrès de l'imagerie et de l'histopathologie — permettent aujourd'hui d'améliorer la détection précoce et la classification des formes localisées.

Parallèlement, l'émergence de nouvelles thérapies ciblées telles que les anti-IL-6, les inhibiteurs du complément C5a, les modulateurs de co-stimulation ou les inhibiteurs de JAK ouvre la voie à une prise en charge plus personnalisée et potentiellement mieux tolérée des formes ORL réfractaires. Cette mise au point analyse les avancées actuelles dans la compréhension des manifestations ORL de la GPA, discute les outils diagnostiques contemporains et fait le point sur les perspectives thérapeutiques innovantes, avec un focus sur l'impact de ces progrès sur la pratique quotidienne de l'ORL.

Mots clés : Granulomatose avec polyangéite, Vascularites ANCA, Manifestations ORL, Sténose sous-glottique, Perforation septale.

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a necrotizing systemic vasculitis in which otorhinolaryngologic manifestations are highly prevalent and represent the initial clinical presentation in over 70% of patients. Naso-sinusal, laryngeal, and otologic involvement carries a significant risk of complications such as septal perforation and subglottic stenosis, highlighting the crucial role of ENT specialists in early recognition. Recent diagnostic advances—including refined serologic biomarkers, improved imaging modalities and updated histopathologic criteria—have contributed to earlier detection and more accurate differentiation of localized versus systemic forms. Meanwhile, emerging targeted therapies such as IL-6 inhibitors, C5a complement blockers, co-stimulation modulators, and JAK inhibitors offer promising new avenues for patients with refractory or localized ENT disease, with the potential for improved efficacy and improved glucocorticoid-sparing strategies. This review provides an updated synthesis of current knowledge on ENT involvement in GPA, examines recent diagnostic innovations, and highlights emerging therapeutic perspectives with particular emphasis on how these advances may influence clinical practice and improve patient outcomes in the ENT field.

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis, ANCA-associated vasculitis, ENT involvement, Subglottic stenosis, Septal perforation.

1. INTRODUCTION

La granulomatose avec polyangéite (GPA), autrefois appelée maladie de Wegener, est une vascularite systémique sévère caractérisée par une inflammation granulomateuse nécrosante des petits et moyens vaisseaux. Cette maladie peut toucher de multiples organes notamment les voies respiratoires, les reins, les poumons, mais les manifestations oto-rhino-laryngologiques (ORL) sont remarquablement fréquentes, parfois les premières à apparaître, et

pourtant sous-reconnues. Dans certaines cohortes, jusqu'à 80 % des patients rapportent des symptômes ORL à un moment du parcours de la maladie [1,2].

Le défi clinique principal réside dans la variabilité des manifestations ORL allant de la simple rhinite à la sténose glottique et dans le fait que, chez certains patients, les signes ORL précèdent l'apparition d'autres atteintes systémiques. Cette situation engendre souvent des délais de diagnostic, pouvant compromettre le pronostic et conduire à des séquelles irréversibles.

Heureusement, des progrès majeurs ont été réalisés ces dernières années. L'évolution des biomarqueurs, l'amélioration des techniques d'imagerie, la standardisation des dosages sérologiques et l'émergence de thérapies ciblées offrent aujourd'hui des opportunités sans précédent pour un diagnostic plus précoce, un traitement plus ciblé et un suivi mieux structuré.

Cette mise au point a pour objectif : (1) décrire en détail les manifestations ORL typiques et atypiques, (2) présenter les stratégies diagnostiques actuelles, (3) analyser les options thérapeutiques, y compris les traitements émergents, (4) proposer des recommandations pour le suivi et la prévention des complications, et (5) esquisser les perspectives de recherche.

2. PHYSIOPATHOLOGIE : LES FONDEMENTS IMMUNITAIRES ET MOLÉCULAIRES

La GPA résulte d'une réaction immunitaire inappropriée, intégrant à la fois des éléments cellulaires et humoraux. Les lymphocytes T CD4+ (notamment de type Th1 et Th17) jouent un rôle pivot dans l'inflammation granulomateuse, par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-17, qui activent les macrophages et favorisent la formation de granulomes [3,4].

D'autre part, les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA), particulièrement dirigés contre la protéinase 3 (PR3), provoquent l'activation des neutrophiles, la libération de radicaux libres, d'enzymes protéolytiques, ainsi que des lésions endothéliales éléments centraux de la vascularite [5]. Des études récentes ont identifié des polymorphismes dans des gènes comme HLA-DPB1 ou PRTN3 qui augmentent la susceptibilité à la GPA, indiquant une composante génétique significative [6]. Par ailleurs, des facteurs environnementaux tels que des infections respiratoires, des expositions à des particules inhalées ou des toxines pourraient jouer un rôle déclencheur chez des individus génétiquement prédisposés [7].

Cette compréhension approfondie des mécanismes immunologiques justifie le développement de thérapies ciblées : non seulement les immunosuppresseurs classiques, mais aussi des agents modulant spécifiquement les cellules B, la co-stimulation T, les cytokines ou même le complément.

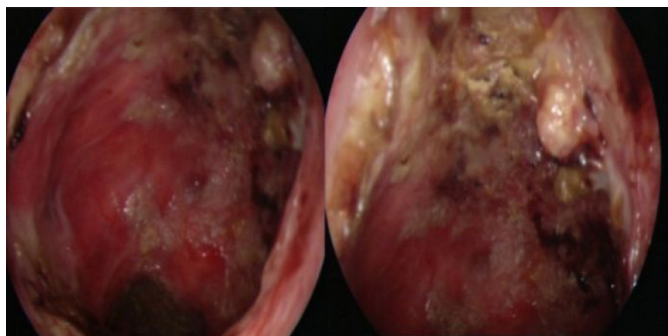
3. MANIFESTATIONS ORL :

Manifestations typiques

Les atteintes ORL sont très fréquentes dans la GPA et se présentent sous des formes très variées. La rhinite chronique, souvent résistante aux traitements symptomatiques, est l'une des plus communes. Elle s'accompagne de croûtes nasales, d'ulcérations et d'épistaxis récurrentes [1].

R.A.M.I

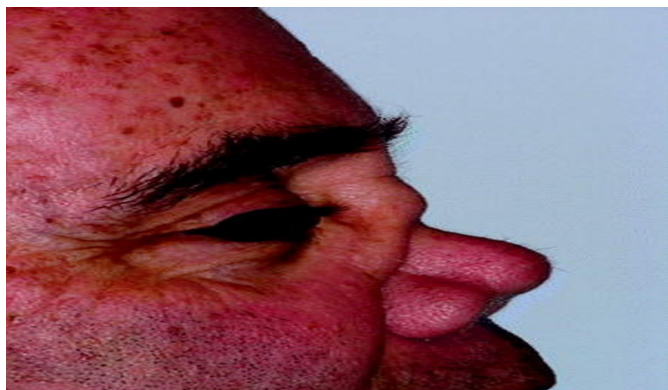
Figure 1 : Schéma représentant une vue transversale et longitudinale des fosses nasales, avec destruction cartilagineuse, croûtes nasales et rhinite croûteuse.



Source : Association de patients France Vascularites. Atteintes ORL de la GPA / GEPA. Poster ORL GPA-GEPA, 2020.

Lorsque la maladie progresse, la destruction du septum peut conduire à une perforation et à une déformation septale, souvent décrite comme un "nez en selle" [2].

Figure 2 : Déformation en selle du nez (saddle-nose) chez un patient atteint de granulomatose avec polyangéite montrant l'effondrement de l'arête nasale et une perforation septale.



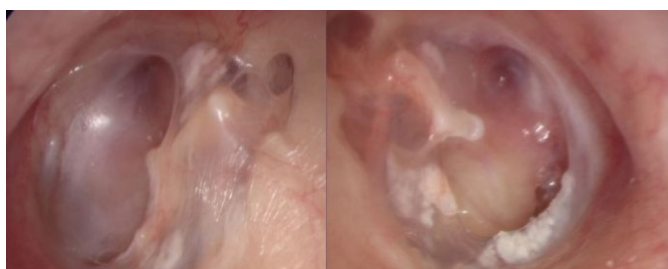
Source : © Springer Science+Business Media, via MSD Manual Professional Edition. :contentReference[oaicite:0]{index=0}

Les sinusites chroniques, en particulier, sont fréquentes et peuvent être bilatérales, récurrentes et résistantes aux antibiotiques classiques. Le scanner des sinus révèle souvent une ostéolyse de l'os nasal, des granulomes ou des destructions osseuses non typiques d'une sinusite infectieuse simple [8].

Atteinte auditive et otologique

L'otite moyenne sérumuqueuse et l'hypoacousie sont également des manifestations classiques, parfois persistantes. Chez certains patients, la trompe d'Eustache est obstruée en raison de l'inflammation granulomateuse ou d'un dysfonctionnement mucociliaire, ce qui provoque une accumulation de liquide dans l'oreille moyenne [3]. D'autres formes moins fréquentes incluent la surdité neurosensorielle, liée à une inflammation ou à la destruction des structures internes de l'oreille.

Figure 3 : Schémas des tympons droit (A) et gauche (B) montrant des atteintes typiques de la GPA : otite moyenne sérumuqueuse, accumulation de liquide dans l'oreille moyenne et obstruction de la trompe d'Eustache.



Abbr. : GPA = granulomatose avec polyangéite.

Source : Association de patients France Vascularites. Atteintes ORL de la GPA / GEPA. Poster ORL GPA-GEPA, 2020

Sténose sous-glottique : une complication cruciale

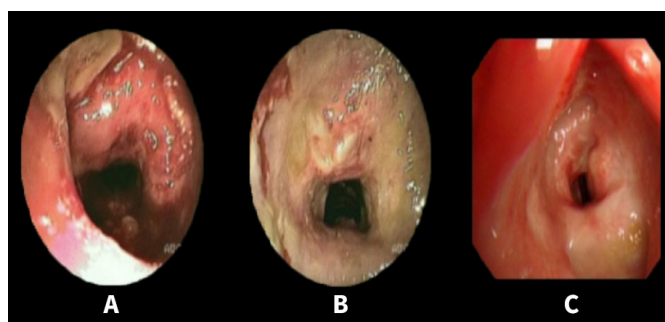
Une des découvertes les plus importantes de ces dernières années est la sténose sous-glottique. Cette complication concerne particulièrement les enfants et les jeunes adultes, mais peut survenir à tout âge. La sténose se manifeste typiquement par une dyspnée inspiratoire progressive, un stridor ou une dysphonie. Des études récentes ont montré qu'elle peut progresser silencieusement si elle n'est pas recherchée [4,5]. L'évaluation endoscopique et l'imagerie (IRM) sont essentielles pour détecter cette sténose dès les phases précoces.

Figure 4 : Sténose sous-glottique visualisée par endoscopie, illustrant l'évolution clinique :

(A) Sténose initiale sévère à la présentation, montrant un rétrécissement circconférentiel du larynx inférieur.

(B) Amélioration temporaire après traitement par pulse de stéroïdes intraveineux.

(C) Resténose 5 mois après la sortie, soulignant que la sténose sous-glottique peut persister ou récidiver même après traitement initial.



Source : An J, Song J-W. Life-Threatening Subglottic Stenosis of Granulomatosis with Polyangiitis. *Medicina*. 2021;57(5):423. PMC 8145547. Granulomes granulomateux et atteintes tissulaires

En plus des atteintes osseuses et des sténoses, la GPA peut donner lieu à des granulomes localisés sur des muqueuses ORL : palais, gencives, cordes vocales ou sinonasal. Ces lésions peuvent être confondues cliniquement avec des tumeurs ou des infections fongiques, ce qui complique le diagnostic [3]. Leur biopsie histologique est souvent nécessaire pour confirmer la nature granulomateuse.

4. DIAGNOSTIC : VERS UNE STRATÉGIE INTÉGRÉE ET MODERNE

L'un des défis majeurs en GPA est de différencier les formes localisées, parfois uniquement ORL, des présentations systémiques. Pour cela, une stratégie diagnostique multimodale est recommandée.

Sérologie : ANCA et au-delà

Les ANCA anti-PR3 (c-ANCA) restent le biomarqueur central, présents dans la majorité des formes systémiques. Cependant, des progrès techniques tels que l'ELISA standardisé et des tests multiplex permettent aujourd'hui une meilleure sensibilité et spécificité [2,9]. Par ailleurs, certaines formes localisées peuvent être ANCA négatives, d'où la nécessité de répéter les tests au cours du suivi ou de rechercher d'autres biomarqueurs (ex : annexine A1, facteurs génétiques) dans les études en cours.

Biopsie : confirmation histologique

La biopsie d'un site ORL (muqueuse nasale, sinus, gencive) ou d'un organe affecté reste essentielle pour confirmer le diagnostic. Elle doit révéler des granulomes nécrosants avec vascularite associée, ce qui est considéré comme la preuve histologique de la GPA [10]. Pour augmenter la sensibilité, il est souvent recommandé de réaliser des biopsies multiples, et de coupler l'analyse avec des colorations immunohistochimiques.

Imagerie : TDM et IRM

L'imagerie est aujourd'hui incontournable. La TDM des sinus permet d'identifier des perforations septales, de l'ostéolyse et l'extension osseuse, tandis que l'IRM est particulièrement utile pour évaluer l'inflammation des tissus mous et détecter les sténoses sous-glottiques [8,11]. Le scanner thoracique, quant à lui, identifie les nodules pulmonaires, infiltrats ou cavités, souvent présents même en l'absence de symptômes respiratoires [9].

Approche diagnostique holistique

Les recommandations actuelles encouragent l'utilisation d'un algorithme diagnostique intégrant les symptômes ORL (rhinite, sténose, ulcérations), la sérologie ANCA, la biopsie et l'imagerie. Dans les cas où les ANCA sont négatifs mais les signes cliniques forts, une « stratégie diagnostique intensifiée » doit être mise en place : biopsie répétée + imagerie régulière + suivi sérologique [4,10]. Une telle approche permet de ne pas passer à côté des formes localisées ou évolutives.

5. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE : DE LA STANDARDISATION À L'INNOVATION

La thérapie de la GPA a considérablement évolué, passant d'une immunosuppression classique à une médecine plus ciblée et personnalisée, notamment en ce qui concerne les manifestations ORL.

Induction de la rémission

Traditionnellement, la corticothérapie à haute dose combinée au cyclophosphamide a été le standard pour induire la rémission, en raison de son efficacité démontrée [2]. Cependant, les effets secondaires, la toxicité et le risque à long terme ont incité à chercher des alternatives.

Le rituximab, anticorps anti-CD20, s'est imposé comme une alternative majeure : il offre une efficacité équivalente à celle du cyclophosphamide pour atteindre la rémission, avec un profil de toxicité souvent plus favorable, surtout chez les patients jeunes ou ceux désirant préserver leur fertilité [2,12]. Sa capacité à cibler les lymphocytes B pathogènes en fait un pilier de la stratégie moderne.

Entretien et prévention des rechutes

Une fois la rémission obtenue, le problème majeur reste le risque de rechute, particulièrement chez les patients positifs pour PR3-ANCA. Le rituximab administré à intervalles réguliers (par exemple tous les 6 mois) est de plus en plus utilisé et a démontré son efficacité pour réduire les rechutes [12]. L'azathioprine demeure une option, surtout lorsqu'un profil moins agressif est souhaité, ou en cas de contre-indication aux biothérapies.

Traitement ciblé des complications ORL

Les sténoses sous-glottiques représentent une complication redoutable. Leur prise en charge combine immunosuppression systémique (par rituximab ou cyclophosphamide) et interventions locales : dilatation endoscopique régulière, injection locale de corticoïdes, voire pose d'endoprothèses dans les formes réfractaires [5]. Ces interventions peuvent éviter les trachéotomies et préserver la fonction respiratoire.

Pour les perforations septales, la reconstruction chirurgicale peut être envisagée lorsque l'inflammation est stabilisée, mais elle nécessite une planification soigneuse et un suivi ORL spécialisé. Les otites chroniques sont traitées par drainage (tubes transtympaniques, myringotomie) et immunosuppression pour contrôler l'inflammation sous-jacente [3].

Thérapies émergentes ciblées

Les avancées thérapeutiques récentes ouvrent des perspectives particulièrement intéressantes pour les formes ORL de la granulomatose avec polyangéite, souvent difficiles à contrôler et responsables de séquelles fonctionnelles majeures (sténoses sous-glottiques, perforations septales, otites chroniques, pertes auditives). Les agents ciblant l'IL-6, tels que le tocilizumab, pourraient réduire l'inflammation muqueuse persistante, notamment dans les atteintes naso-sinusiennes chroniques réfractaires aux traitements conventionnels. Les inhibiteurs du complément C5a, en limitant l'activation neutrophilique, semblent prometteurs pour maîtriser les poussées locales agressives en particulier aux niveaux nasal et laryngé et prévenir l'évolution vers la sténose

sous-glottique. De même, les modulateurs de co-stimulation lymphocytaire, comme l'abatacept, montrent un intérêt potentiel chez les patients présentant des atteintes ORL chroniques et granulomateuses, caractérisées par une forte activité des lymphocytes T localement. Enfin, les inhibiteurs de JAK pourraient contribuer à diminuer la fibrose et l'inflammation résiduelle, améliorant ainsi la prise en charge des formes ORL persistantes tout en permettant de réduire les doses de corticoïdes. Bien que ces approches soient encore en cours d'évaluation, elles représentent une voie prometteuse pour offrir une prise en charge plus ciblée, plus tolérée et potentiellement plus efficace dans les atteintes ORL localisées ou réfractaires de la GPA.

6. SUIVI, COMPLICATIONS ET PRÉVENTION

Un suivi structuré et multidisciplinaire est essentiel pour maintenir la rémission, prévenir les rechutes et limiter les séquelles ORL.

À court terme, des contrôles mensuels sont recommandés, incluant un examen clinique ORL, la mesure des ANCA et une évaluation de la fonction respiratoire. Ces visites permettent d'ajuster rapidement les traitements et de surveiller les effets secondaires.

À moyen terme (3-12 mois), un suivi trimestriel doit combiner endoscopie ORL, imagerie si nécessaire, et dosage sérologique. Ce suivi proactif est particulièrement important pour détecter et gérer les sténoses sous-glottiques, les granulomes persistants ou les récurrences.

À long terme, un bilan annuel est conseillé : il comprend une TDM des sinus, une IRM laryngée ou trachéale, une évaluation auditive et un contrôle des séquelles (déformations, perforations). Parallèlement, la prévention des complications du traitement (ostéoporose, infections, hypogammaglobulinémie) est cruciale et nécessite une coordination entre internistes, ORL, pneumologues et autres spécialistes [1, 3, 12].

7. PERSPECTIVES DE RECHERCHE ET DÉFIS FUTURS

Malgré les progrès, de nombreux défis persistent. Certains patients restent ANCA négatifs malgré des manifestations typiques, soulignant le besoin de nouveaux biomarqueurs, qu'ils soient génétiques, protéomiques ou cellulaires. La validation de tels marqueurs permettrait un diagnostic plus précoce et plus précis.

Les thérapies cellulaires, notamment les cellules T régulatrices, constituent une voie prometteuse pour restaurer la tolérance immunitaire sans recourir à une immunosuppression chronique. De plus, l'essor des médicaments ciblés (anti-IL-6, C5a, JAK) pose la question de la durée optimale de traitement, de l'intervalle de maintenance et de la stratégie de minimisation des effets secondaires.

La sténose sous-glottique, bien que mieux reconnue, nécessite des études prospectives pour standardiser les indications d'intervention, le timing et les techniques (dilatation, injection, stenting). Enfin, la qualité de vie des patients GPA doit être évaluée de manière holistique : séquelles ORL, cicatrices, impact psychologique, et l'effet à long terme des traitements.

8. CONCLUSION :

La granulomatose avec polyangéite est une maladie grave, mais les manifestations ORL précoces offrent une opportunité cruciale pour un diagnostic anticipé et une prise en charge efficace. Les progrès diagnostiques — en sérologie, en imagerie et en histologie —, combinés aux thérapies innovantes (biologiques, co-stimulation, complément) et à un suivi rigoureux, transforment la prise en charge. Une collaboration étroite entre internistes, ORL, pneumologues et autres spécialistes est essentielle pour personnaliser le traitement, prévenir les complications et améliorer la qualité de vie des patients. Les perspectives de recherche sont prometteuses et pourraient ouvrir la voie à une médecine de plus en plus ciblée et tolérable.

RÉFÉRENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):805-814.
- Holle JU, Gross WL. ENT involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):25-31.
- Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(1):14-23.
- Langford CA, Cuthbertson D, Yates M, Mohammad AJ, Adu D, Baslund B, et al. Update on the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):16-25.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367:214-223.
- Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior B, Jennette CE, et al. Predictors of relapse in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2709-2718.
- Dufour X, Durieu I, Defrance C, Longy-Boursier M, Fain O, Papo T, et al. Sinonasal imaging in Wegener's granulomatosis. *Rhinology.* 2010;48(4):457-463.
- Tervaert JW, Mahr A, Moosig F, Hauser T. Diagnosis and classification of ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 Suppl 4:iv3-iv10.
- Kallenberg CGM. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(7):1232-1241.
- Holle JU, Gross WL. Imaging in ENT involvement of granulomatosis with polyangiitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):25-31.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.
- Jayne DR, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384:599-609.
- Holle JU, Gross WL. ENT involvement in GPA: clinical features and management. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(7):1232-1241.
- Seo P, Min YI, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, et al. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3490-3500.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-1594.
- Tieu C, Allen RC, Basu N. ENT manifestations of ANCA vasculitis: diagnosis and management. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):S83-90.
- Holle JU, Gross WL. Localized GPA and subglottic stenosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(7):1000-1005.
- Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: evolution of therapy. *Ann Intern Med.* 1983;98:76-83.
- Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Treatment of ANCA-associated vasculitis: current approaches. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(1):14-23.
- Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:35-39.
- Stone JH. New therapies for ANCA vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:2721-2732.
- Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Jennette CE, Jennette JC. Long-term outcome of renal vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143:471-480.
- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis: clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121-1125.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized trial of rituximab vs cyclophosphamide in ANCA vasculitis. *Lancet.* 2009;374:657-666.
- Chung SA, Langford CA, Maz M, Merkel PA, Sands BE, Spiera R, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for ANCA vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1366-1383.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Lughmani RA, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA vasculitis: long-term follow-up. *Arthritis Rheum.* 2010;62:155-163.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-317.
- Holle JU, Gross WL. ENT involvement in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1232-1241.
- Seo P, Stone JH. Subglottic stenosis in GPA: incidence and management. *Laryngoscope.* 2004;114:1071-1077.
- Langford CA. ANCA-associated vasculitis: advances in pathogenesis and therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:10-13.
- Comarmond C, Cacoub P. Biologic therapies in GPA. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1121-1125.
- Holle JU, Reimer P, Gross WL. Imaging of subglottic and sinonasal lesions in GPA. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1245-1252.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab vs cyclophosphamide for induction of remission. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.
- Jayne D, Bruchfeld A, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in ANCA vasculitis. *Lancet.* 2017;389:2299-2310.