

ANCA et pathologies associées

Thomas Daikeler^a, Stephan Regenass^b, Ingmar Heijnen^c, Alan Tyndall^a, Thomas Vogt^a

^a Rheumatologische Universitätsklinik, Universitätsspital und Felix Platter-Spital, Basel

^b Diagnostik AKI, Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich

^c Medizinische Immunologie, Labormedizin, Universitätsspital Basel

Quintessence

- La mise en évidence d'ANCA par microscopie immunofluorescente permet d'observer des types caractéristiques (c-ANCA, p-ANCA, ANCA à coloration atypique).
- Les antigènes cibles les mieux documentés des ANCA sont la myéloperoxydase (MPO, antigène cible des MPO-ANCA) et la sérine protéinase 3 (PR3, antigène cible des PR3-ANCA). Ils peuvent être dosés spécifiquement par immunoassay enzymatique (EIA).
- Le terme de «vasculites associées aux ANCA» (VAA) englobe la granulomatose de Wegener (GW), la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg-Strauss (SCS). Dans cette association, il s'agit de PR3- et MPO-ANCA. Des ANCA ont également été décrits par immunofluorescence dans d'autres pathologies non vasculitiques. Il s'agit généralement d'autres anticorps que les PR3- et MPO-ANCA.
- La recherche des ANCA doit se faire par immunofluorescence et EIA (dosage de la spécificité MPO et PR3). Le dosage spécifique des PR3- et MPO-ANCA par ELISA peut être une stratégie alternative. Un dosage négatif n'exclut pas une vasculite. Pour le diagnostic exact, il faut toujours en plus un examen histologique du tissu adéquat.

Introduction

Les anticorps antineutrophiles cytoplasmiques (ANCA) forment un groupe d'antigènes hétérogène. Ils ont été décrits pour la première fois en 1982. Ensuite de quoi une relation entre ANCA et un groupe de vasculites avec atteinte des petites artères a été découverte.

Au début, la mise en évidence des ANCA s'est faite par microscopie immunofluorescente. Comme les antigènes cibles sont localisés surtout dans les granules, en partie aussi dans le cytosol des granulocytes neutrophiles fixés dans l'éthanol, il est possible lors du marquage de ces anticorps d'observer une répartition caractéristique dans le cytoplasme de ces cellules. Cette méthode donne comme résultat une description purement visuelle du type observé. Trois grands types sont distingués: ANCA avec fluorescence cytoplasmique granulaire classique (c-ANCA), ANCA avec fluorescence périnucléaire (p-ANCA) et ANCA à coloration atypique. Les antigènes cibles des ANCA ont été caractérisés ultérieurement. Les ANCA contre ces antigènes cibles peuvent maintenant être dosés spécifiquement par immunoassay enzymatique (par ex. ELISA ou immunoblot). Les antigènes cibles les mieux documentés sont la myéloperoxydase (MPO, antigène cible des MPO-ANCA) et la sérine protéinase 3 (PR3, antigène cible des PR3-ANCA).



Thomas Daikeler

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Les ANCA mis en évidence par ELISA peuvent souvent être associés à un type particulier à l'immunofluorescence. Les PR3-ANCA donnent généralement un type c-ANCA, les MPO-ANCA un type généralement p-ANCA. En plus des MPO- et PR3-ANCA, il y a d'autres autoanticorps pouvant donner un type ANCA, p-ANCA surtout. La mise en évidence d'ANCA avec les symptômes et d'autres résultats de laboratoire permet de tirer des conclusions sur la présence de telle ou telle maladie (fig. 1).

Importance des ANCA

Selon la théorie de la séquence des cytokines, les ANCA (PR3- ou MPO-) peuvent se lier aux granulocytes activés par une infection par ex. Ce qui déclenche dans les petits vaisseaux la libération d'enzymes lysosomiaux qui y provoquent des nécroses (fig. 2). Cette théorie est soutenue par des observations cliniques et expérimentales. Des ANCA avec d'autres antigènes cibles ont été décrits dans d'autres pathologies mais leur relation causale est moins bien précisée.

Vasculites associées aux ANCA

Les ANCA ont une grande importance dans le diagnostic différentiel des vasculites. En raison de leur relation avec les ANCA (spécialement PR3- et MPO-), les «vasculites associées aux ANCA» (VAA) englobent la granulomatose de Wegener (GW), la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg-Strauss (SCS). En fonction du diamètre des vaisseaux atteints, les VAA sont des vasculites des petites artères. La caractéristique des VAA est qu'en général aucun complexe immun ne peut être mis en évidence dans les lésions vasculaires inflammatoires. D'où le terme de vasculite «pauci-immune».

Les critères de classification encore utilisés actuellement (American College of Rheumatology 1990, Chapel Hill 1994) ne tiennent pas compte des ANCA malgré qu'ils soient établis en clinique. De nouveaux critères de classification et de diagnostic sont en voie de préparation et il est à prévoir que les ANCA y figureront.

Clinique des vasculites associées aux ANCA

Dans les VAA, il y a une inflammation des petites artères surtout. Il est donc possible qu'en fonction de l'extension des lésions artérielles plusieurs organes soient at-

teints ou certains seulement. Les symptômes de ces vasculites dépendent des organes touchés et peuvent donc être très peu caractéristiques. Fatigue, fièvre ou perte pondérale peuvent être au premier plan. Les lésions cutanées vasculitiques, telles que purpura palpable, ulcération ou même vasculite leucocytoclastique sont fréquentes. Toutes les VAA peuvent être à l'origine d'un syndrome pneumorénal.

Il faut toujours penser à une VAA chez tous les patients présentant des lésions inflammatoires systémiques sans focalisation nette. Les ANCA peuvent être utiles dans le diagnostic différentiel. Les paramètres de laboratoire inflammatoires (par ex. VS et CRP) sont la plupart du temps nettement augmentés. La formule sanguine peut montrer aussi bien une anémie qu'une thrombocytose réactive.

Seront abordées ci-dessous certaines entités et leur association à des ANCA spécifiques.

Maladie de Wegener

La maladie de Wegener est une inflammation granulomateuse des petites et parfois aussi des moyennes artères. Cette maladie se manifeste généralement par des symptômes au niveau des voies respiratoires hautes, des poumons et des reins, mais d'autres organes peuvent aussi être atteints. Son incidence annuelle est d'env. 10 nouvelles maladies/1 million d'habitants, sa prévalence est d'env. 100 cas/1 million avec d'importantes différences régionales.

Si elle est localisée la maladie de Wegener peut se manifester tout d'abord par une sinusite chronique. Des sécrétions nasales sanguinolentes avec croûtes doivent y faire penser. Si l'atteinte est plus étendue toutes sortes de symptômes pulmonaires peuvent être présents, elle peut notamment simuler une tuberculose à l'imagerie, et inversement. Si les résultats de l'investigation pulmonaire ne sont pas clairs cette maladie entre donc toujours dans le diagnostic différentiel. Une atteinte rénale est constatée chez plus de 70% des patients sous forme de glomérulonéphrite rapidement évolutive et pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale irréversible. Des parésies ou troubles sensitifs de type mononévrite sont possibles en cas d'atteinte des artères de nerfs périphériques. Les inflammations oculaires, la plupart du temps sous forme d'épisclérite, ne sont pas rares non plus et peuvent menacer la vision.

A l'histologie sont typiques de la maladie de Wegener une inflammation granulomateuse des petites artères avec cellules géantes et vasculite nécrosante.

A la microscopie immunofluorescente, 90% des patients ayant une maladie de Wegener active ont des c-ANCA, parfois des p-ANCA. L'antigène cible est dans 80–95% des cas la PR3, plus rarement la MPO. Les ANCA peuvent être négatifs en cas d'extension limitée (par ex. uniquement voies respiratoires hautes ou reins).

Le dosage des ANCA par ELISA permet de suivre les concentrations de PR3- ou MPO-ANCA. Ces résultats permettent parfois de tirer des conclusions sur l'activité de la maladie ou le risque de récurrence. Mais les ANCA ne sont pas les seuls facteurs étiologiques de la maladie de Wegener. L'ascension d'un taux d'ANCA chez un patient peut témoigner d'une récurrence de vasculite, mais cette observation ne peut pas être généralisée. L'indication au traitement est donc toujours posée sur la base du tableau clinique.

Polyangéite microscopique

La polyangéite microscopique (PAM) était autrefois considérée comme une forme évolutive particulière de la polyartérite noueuse. En sont caractéristiques une glomérulonéphrite rapidement progressive et des hémorragies pulmonaires. Des symptômes généraux et une atteinte cutanée sous forme de purpura palpable sont cliniquement présents. Les ANCA (en général p-ANCA) sont décelables à l'immunofluorescence chez 70% des patients. Ce sont presque exclusivement des MPO-ANCA à l'ELISA. Si ce sont des PR3-ANCA le diagnostic différentiel avec la maladie de Wegener est difficile.

Présence	AAV (vasculites associées à l'ANCA)		Autres pathologies
Immunofluorescence (granulocytes fixés dans éthanol)	C-ANCA	P-ANCA	P-ANCA ou atypique
	PR3	MPO	Plusieurs, nombreux inconnus
Antigène le plus fréquent (ELISA)	PR3	MPO	Plusieurs, nombreux inconnus
Décrit dans	Mal. de Wegener (en général PR3-ANCA) Polyangéite microscopique (en général MPO-ANCA) Syndrome de Churg-Strauss (en général MPO-ANCA)		Arthrite rhumatoïde, pathologies intestinales inflammatoires chroniques (colite ulcéreuse > mal. de Crohn), hépatite auto-immune, mucoviscidose, etc.

Figure 1
Types d'ANCA à la microscopie immunofluorescente: ANCA avec fluorescence granulaire cytoplasmique classique (c-ANCA), ANCA avec fluorescence périmucléaire (p-ANCA) et ANCA à coloration atypique.

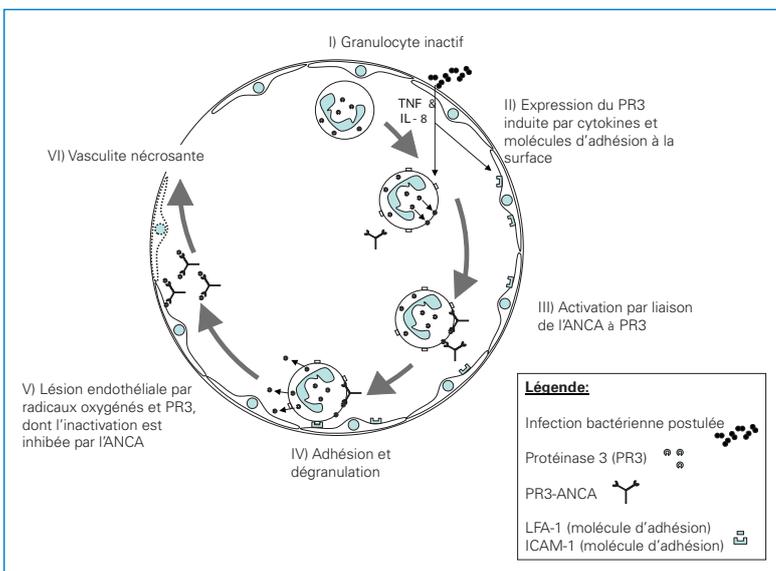


Figure 2
Les ANCA (ici PR3-ANCA) se lient aux granulocytes activés par une infection par ex. et déclenchent dans les petites artères la libération d'enzymes lysosomaux qui y provoquent des lésions nécrosantes.

Syndrome de Churg-Strauss

Dans le syndrome de Churg-Strauss, en plus des symptômes généraux il y a typiquement une éosinophilie et un asthme est presque toujours présent à l'anamnèse. Une rhinite manifeste au tout début de la maladie, avec parfois une importante polyposse peut parfois mettre sur la voie du diagnostic. Viennent s'y ajouter des manifestations systémiques, sinusite ou mononévrite multiplex.

L'éosinophile est certes typique mais pas toujours présente. La radiologie montre des infiltrats pulmonaires transitoires migrants et l'histologie des lésions vasculitiques nécrosantes, granulomateuses et riches en éosinophiles.

Cette maladie est rare avec une incidence de 3/1 million d'habitants et des différences régionales.

Les ANCA sont démontrables à l'immunofluorescence chez 50% environ des patients, et il s'agit d'anticorps anti-MPO, rarement de PR3-ANCA.

Vasculite uniquement rénale

La vasculite limitée aux reins est pauci-immune et ne donne pas de lésion systémique. Les ANCA, surtout MPO-, sont presque toujours présents. Des manifestations systémiques peuvent se présenter dans l'évolution, ce qui fait qu'il est alors possible de la classer comme maladie de Wegener ou PAM.

Vasculite médicamenteuse associée aux ANCA

Le propylthiouracile, l'hydralazine, la minocycline surtout, mais aussi la cocaïne peuvent déclencher une vasculite, souvent localisée. Les évolutions graves, nécessitant une immunosuppression intensive, sont rares. Les p-ANCA sont souvent présents, occasionnellement MPO-ANCA à l'ELISA, mais il peut également y avoir des ANCA atypiques avec d'autres antigènes cibles (par ex. lactoferrine ou élastase).

Tableaux cliniques non vasculitiques avec ANCA

En plus des VAA, des ANCA ont été décelés par immunofluorescence dans toute une série de tableaux cliniques non vasculitiques, dont arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé ou myosites. Des ANCA peuvent également être découverts dans les pathologies

Dans les VAA, il y a une inflammation des petites artères

intestinales inflammatoires chroniques, la cholangite sclérosante primitive et l'hépatite auto-immune, dans les inflammations granulomateuses comme la tuberculose et la sarcoïdose, dans la mucoviscidose et l'endocardite subaiguë. Ces pathologies doivent donc entrer dans le diagnostic différentiel lors de l'interprétation d'une immunofluorescence positive pour ANCA.

La description correspond la plupart du temps à un type d'ANCA atypique qui avec le dosage direct par ELISA n'est que rarement dû à des anticorps anti-MPO ou -PR3. Les antigènes cibles peuvent être la lactoferrine, la cathepsine G, l'élastase, le lysozyme, la protéine bactéricidal/permeability-increasing et autres, et ils ne sont normalement pas recherchés vu leur manque de validité.

La description correspond la plupart du temps à un type d'ANCA atypique qui avec le dosage direct par ELISA n'est que rarement dû à des anticorps anti-MPO ou -PR3. Les antigènes cibles peuvent être la lactoferrine, la cathepsine G, l'élastase, le lysozyme, la protéine bactéricidal/permeability-increasing et autres, et ils ne sont normalement pas recherchés vu leur manque de validité.

Les p-ANCA peuvent être beaucoup plus souvent mis en évidence dans la colite ulcéreuse (50–70%) que dans la maladie de Crohn (10–30%). Pour différencier ces deux maladies l'une de l'autre les p-ANCA peuvent donc être très utiles sans positivité nette des PR3- ou MPO-ANCA.

Détermination des ANCA:

indication et interprétation des résultats

En principe, l'importance diagnostique des résultats d'un examen dépend de la probabilité de telle ou telle maladie. Les VAA sont des pathologies très rares. Avec le diagnostic des ANCA par immunofluorescence comme

L'auto-immunosérologie n'est qu'un élément du diagnostic des VAA qui doit être interprété en face de tous les autres

méthode de dépistage, il y a donc probablement un grand nombre de résultats qui seront faux positifs pour la question des VAA. Par exemple, la présence d'anticorps antinucléaires (ANA)

peut parfois simuler un type d'ANCA. Selon le consensus international, il faut donc faire un examen par immunofluorescence et un ELISA pour déterminer la spécificité MPO et PR3. La recherche spécifique des PR3- et MPO-ANCA d'emblée par ELISA peut être une stratégie alternative si la question d'une VAA se pose.

L'auto-immunosérologie n'est qu'un élément du diagnostic des VAA qui doit être interprété en face de tous les autres. A cause d'un traitement intensif en général à long terme avec effets indésirables potentiellement dangereux, il est indispensable d'avoir un diagnostic exact. En plus de la clinique et des examens de laboratoire, il faut toujours avoir un examen histologique du tissu adéquat.

En cas de suspicion de vasculite sur la base de symptômes généraux inexplicables, la recherche d'ANCA doit être envisagée. Toutes les vasculites systémiques ne s'accompagnent pas d'ANCA et une recherche négative n'exclut donc pas une vasculite. L'indication à la recherche d'ANCA est plus solide s'il y a en plus des arguments pour une VAA (tab. 1 .

Si l'immunofluorescence donne un résultat positif pour c- (ou p-) ANCA et si l'ELISA révèle des PR3-ANCA et avec une clinique positive une maladie de Wegener est probable. Des p- (ou c-) ANCA positifs et des MPO-ANCA à l'ELISA témoignent plutôt d'une PAM ou d'un SCS (toujours à condition qu'il y ait aussi des arguments cliniques allant dans le même sens). Dans ces deux cas, mais même si la suspicion reste malgré des résultats négatifs, il faut contacter un spécialiste. L'étape suivante, la confirmation histologique et le traitement, doit toujours être accompagnée par un spécialiste.

Résumé

Les anticorps antineutrophiles cytoplasmiques (ANCA) forment un groupe d'anticorps hétérogène ayant une grande importance dans le diagnostic différentiel des vasculites.

L'examen microscopique par immunofluorescence permet de décrire un type caractéristique d'ANCA. Trois grands types sont distingués: ANCA avec fluorescence granulaire cytoplasmique classique (c-ANCA), ANCA avec fluorescence périnucléaire (p-ANCA) et ANCA à coloration atypique. Les antigènes cibles ont été définis et les ANCA contre ces antigènes peuvent être déterminés par immunoassays enzymatiques (EIA). Les PR3-ANCA donnent en général un type c-ANCA et les MPO-ANCA un type p-ANCA.

En raison de leur association aux ANCA (spécialement les PR3- et MPO-ANCA), les «vasculites associées aux

ANCA» (VAA) englobent la granulomatose de Wegener (GW), la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg-Strauss (SCS).

Chez tous les patients souffrant de maladies inflammatoires systémiques sans focalisation nette, il faut toujours penser à une VAA. Les ANCA peuvent être très utiles au diagnostic différentiel.

Une recherche d'ANCA doit toujours se faire par immunofluorescence et être accompagnée d'un EIA pour déterminer la spécificité MPO et PR3. Le diagnostic doit toujours être confirmé par examen histologique. En cas de suspicion de vasculite nécrosante, le recours à un spécialiste est indiqué.

Correspondance:

Dr Thomas Vogt
Rheumatologische Universitätsklinik
Felix Platter-Spital
Postfach
CH-4012 Basel
thomas.vogt@fps-basel.ch

Références recommandées

- Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(12):661-70.
- Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood.* 2005;106(6):2050-8.
- Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet.* 2006;368(9533):404-18.
- Aries PM, Hellmich B, Gross WL. Diagnose und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131(9):443-6.
- Holle JU, Gross WL. ANCA-Associated vasculitides: Pathogenic aspects and current evidence-based therapy. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4): 163-71.

Tableau 1. Arguments pour des vasculites associées aux ANCA parlant pour une recherche d'ANCA.

Suspicion de vasculite systémique par ex. en cas de:

- symptômes généraux non spécifiques (par ex. fièvre, perte pondérale, myalgies, arthralgies)
- arthrite
- inflammation systémique

Glomérulonéphrite, hémorragies pulmonaires, ou les deux (syndrome pneumorénal)

Lésions cutanées vasculitiques/livedo reticularis

Foyer(s) rond(s)/infiltrats sur la radiographie du thorax

Pneumonie résistant aux antibiotiques

Anamnèse d'asthme allergique

Erosions de la muqueuse nasale, épistaxis

Sinusite/otite chroniques, rhinite chronique avec polyposse nasale

Sténose trachéale/sous-glottique

Tumeur rétro-orbitaire

Mononévrite