

ANCA : vascularites, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La recherche des anticorps anti cytoplasme de polynucléaires (ANCA) est indiquée dans deux contextes bien différents :

- vascularites systémiques ou localisées au niveau du rein (glomérulonéphrites)
- maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Diagnostic clinicobiologique des vascularites

Les vascularites sont des lésions inflammatoires de la paroi des vaisseaux, avec infiltration, nécrose, voire thrombose. La symptomatologie clinique des vascularites est variée car de nombreux organes peuvent être atteints, principalement des organes très vascularisés comme les reins ou les poumons. Le diagnostic des vascularites repose sur la sérologie (ANCA), la radiologie, et est confirmé par l'anatomopathologie.

Le bilan clinicobiologique habituellement réalisé est le suivant :

- Bilan rénal, bilan pulmonaire, radiologie, tomographie, ECG, IRM, biopsie de peau, biopsie rénale ;
- NFS, CRP, Ac antinucléaires (ADN, ENA), Facteurs rhumatoïdes, C3, C4, ANCA, Ac anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), cryoglobulines, ASLO, Ac anti-cardiolipine, Anti-HCV, Ag Hbs, (HIV).

Classification des vascularites

Vascularites secondaires

- Les angéties infectieuses : tuberculose, hépatite C et B, VIH, parvovirus
- Les cryoglobulinémies mixtes liées à l'hépatite C
- Les complications de la mucoviscidose
- Les vascularites des connectivites (lupus, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, syndrome de Gougerot Sjögren)
- Les angéties médicamenteuses : pénicillamine, propylthiouracil, hydralazine, minocycline...
- La prise de drogue : cocaïne (+++ attention faux positif ANCA)
- Les vascularites des affections malignes : lymphome, tumeur solide

Vascularites essentielles

En 1994, une nouvelle classification des vascularites systémiques a été établie lors de la conférence de consensus de Chapel Hill, prenant en compte la taille des vaisseaux :

Vaisseaux de gros calibre [cellules géantes]

- Maladie de Horton
- Maladie de Takayasu

Vaisseaux de moyen calibre

- Périartérite noueuse
- Maladie de Kawasaki

Vaisseaux de petit calibre

- Purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein
- Vascularite leucocytoclasique
- Dépôt de complexes immuns de la cryoglobulinémie
- Polyangéite microscopique
- Granulomatose de Wegener
- Syndrome de Churg et Strauss.

Les ANCA sont associés à ces trois dernières pathologies (cf tab. 1).

Epidémiologie

Les vascularites sont favorisées par des facteurs génétiques et environnementaux.

Facteurs génétiques

- Cas familiaux, lien avec HLA de classe I
- Allergie, déficit en alpha1antitrypsine
- Polymorphismes pour Fc gamma, CD18, C3 et C4, IL10, CTLA4...
- Gradient Sud > Nord pour polyangéite microscopique
- Gradient Sud < Nord pour granulomatose de Wegener

Facteurs environnementaux

- Portage nasal de *Staphylococcus aureus*
- Inhalation répétée de silice, solvant, pesticides, amiante, cocaïne
- Contact avec le bétail
- Vaccination, rôle des adjuvants.

Le traitement des vascularites repose sur la prednisolone associée au méthotrexate ou au cyclophosphamide et sur la combinaison prednisolone-azathioprine en entretien. Des échanges plasmatiques ou du rituximab sont utilisés dans les cas sévères.

Critères différentiels des vascularites des petits vaisseaux

Il est habituel de distinguer les vascularites à ANCA et celles sans ANCA. Les ANCA apportent donc une aide diagnostique importante ; toutefois, les situations peuvent être très différentes (il existe des G. Wegener sans ANCA ou encore avec ANCA anti-MPO...).

Tableau 1 : Positivité des ANCA et spécificités au cours des vascularites

Granulomatose de Wegener	Polyangéite microscopique	Churg et Strauss	Périartérite noueuse
Aspect des ANCA en IFI			
75 % c-ANCA 10-15 % p-ANCA	35 % c-ANCA 50 % p-ANCA	10 % c-ANCA 60 % p-ANCA	10 % c-ANCA 20 % p-ANCA
Spécificité en ELISA			
PR3 (85 %) MPO (10 %)	PR3 (25 %) MPO (60 %)	PR3 (10 %) MPO (60 %)	PR3 (85 %) MPO (10 %)
Eosinophilie			
Rarement	Jamais	Toujours, > 10 %	

La présence d'Ac anti-PR3 est associée à un risque supérieur de granulome, de manifestations extra-rénales, de lésions inflammatoires, d'un portage de *Staphylococcus aureus*, d'une dégradation rapide de la fonction rénale, et à des rechutes plus fréquentes. Il n'a pas pu être établi de corrélation entre le titre des ANCA et l'activité clinique de la maladie, ni entre leur persistance après 2 ans de traitement et un risque de rechute.

Recommandations pour la recherche des ANCA

Dépistage

- En IF : grossissement X 400
- Dilution de dépistage : 1/20^e. Si positif : décrire l'aspect cytoplasmique (c-ANCA), périnucléaire (p-ANCA) ou atypique, périnucléaire fin (x-ANCA). Faire une identification.

Identification

- Recherche simultanée des Ac anti-MPO et des anti-PR3
- Préférer les techniques ELISA et Luminex aux immunodots (faux négatifs) : 5% des négatifs en IF sont positifs en ELISA (certains associent d'emblée IF et ELISA). Dans la majorité des cas, les discordances sont dues à des AAN qui interfèrent ou à des ANCA dirigés contre des Ag cibles autres que PR3/MPO (cathepsine, BPI, élastase, lactoferrine... spécificités non recherchées car sans association clinique spécifique).

Tableau 2 : Dépistage en IFI sur polynucléaires neutrophiles (PNN) humains

PNN fixés à l'éthanol	PNN fixés au formol	PNN fixés au méthanol	Cellules HEP-2
Aspect : c-ANCA			
Cytoplasmique granulaire	Cytoplasmique granulaire	Cytoplasmique granulaire	Négatif
Aspect : p-ANCA			
Périnucléaire	Cytoplasmique granulaire	Négatif	Négatif
Aspect : x-ANCA (Atypiques)			
Périnucléaire fin	Négatif	Périnucléaire fin	Négatif
Aspect : Ac antinucléaires			
Nucléaire ou périnucléaire	Négatif	Positif	Positif

Les sensibilité et spécificité diagnostiques des ANCA dépendent de la présentation clinique : sensibilité > 90 % et spécificité > 95 % en cas de suspicion de glomérulonéphrite rapidement progressive. Attention, la négativité des ANCA n'exclut pas une vascularite.

Glomérulonéphrites (GN) rapidement progressives

Dans ce contexte, la recherche d'ANCA est couplée à celle des Ac anti-membrane basale glomérulaire (MBG), car les manifestations cliniques des GN et des vascularites sont similaires.

Tableau 3 : Glomérulonéphrites aiguës : classification histologique (en Immunofluorescence directe)

Type I	Ac anti-MBG	Fluorescence linéaire
	<ul style="list-style-type: none"> ■ avec hémorragies alvéolaires : syndrome de Goodpasture ■ sans hémorragie alvéolaire : GN avec anti-MBG 	
Type II	Complexes immuns	Fluorescence granulaire
	<ul style="list-style-type: none"> ■ post-infectieuse ■ secondaire à lupus, cryoglobulinémie, purpura rhumatoïde ■ complication d'une GN moyennement progressives ■ idiopathique 	
Type III	Pauci-immune (ANCA +)	Fluorescence négative (ou très faible)
	<ul style="list-style-type: none"> ■ granulomatose de Wegener ■ polyangéite microscopique ■ vascularite rénale limitée ■ syndrome de Churg et Strauss 	

MICI : maladies inflammatoires intestinales

Les xANCA ou ANCA atypiques ont été décrits au cours des MICI. Il est aujourd'hui habituel d'associer la recherche des ANCA et celle des ASCA (Ac anti-*Saccharomyces cerevisiae* : IgG et IgA) pour le diagnostic différentiel de la rectocolite hémorragique (RCH, associée aux xANCA) et de la maladie de Crohn (associée aux ASCA). Ces pathologies sont également à différencier du syndrome du côlon irritable, des colites infectieuses, ischémiques, médicamenteuses et de la maladie cœliaque.

Tableau 4 : Diagnostic différentiel de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn

	Rectocolite hémorragique			Maladie de Crohn		
	SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ	VPP*	SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ	VPP*
x-ANCA+	65	85	74			
ASCA+				61	88	89
x-ANCA+ ASCA-	57	97	92			
x-ANCA- ASCA+				49	97	96

*VPP : valeur prédictive positive

Tableau 5 : Epidémiologie - clinique

	Rectolite hémorragique	Maladie de Crohn
Incidence en France	2,8/100 000 habitants	3,6/100 000 habitants
Sexe ratio F/H	0,5	0,9
Age médian au diagnostic	36 ans	27 ans
NOD2/CARD15	< 20 % ont 1 mutation	50 % ont 1 à 2 mutations
Rôle du tabac	« protecteur »	favorisant
Topographie	Côlon gauche, rectum Atteinte continue superficielle	Jejunum, iléon, côlon droit, rectum, anus. Atteinte discontinue transmurale
Douleurs abdominales	++ gauches	+++ droites
Diarrhées	++	++
Fistules anales	< 10 %	20 - 30 %
Syndrome de malabsorption	0	+
Manifestations extra-intestinales :		
- Arthrites	+++	+++
- Cholangite	++	+/-
Dysplasie	Possible	Rare

Le traitement des MICI utilise l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), des corticoïdes et des antibiotiques topiques ou oraux ; en 2^e ligne, des immunosuppresseurs (azathioprine, 6 mercaptopurine, méthotrexate), des biothérapies (anti TNF alpha) et la chirurgie (80% des patients sont opérés au cours de l'évolution).

Calprotectine

La calprotectine est présente en grande quantité dans les granulocytes. Sa présence dans les selles est le reflet d'une inflammation de l'intestin. Son dosage peut être utile au diagnostic et au suivi des maladies inflammatoires de l'intestin, aux infections bactériennes et parasitaires et au cancer colorectal.

Chez les adultes, la sensibilité du dosage pour le diagnostic de MICI est de 0,93 (0,85-0,97) et sa spécificité de 0,96 (0,79-0,99). Sa bonne valeur prédictive négative permettrait de limiter les coloscopies.