



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 74

Profil immunologique et clinique des vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT Le 21 / 06 / 2016

PAR

M^{lle}.Fatima OUCHKAT

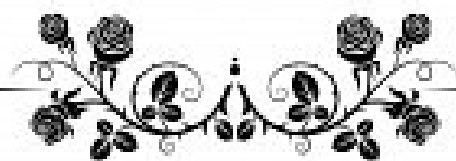
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLES :

Vascularites-ANCA- Manifestations cliniques -Profil immunologique.

JURY

M^{me}	I.AIT SAB Professeur de Pédiatrie	PRÉSIDENTE
Mr	B. ADMOU Professeur agrégée d'Immunologie	RAPPORTEUR
M^{me}	I. LAOUAD Professeur agrégée de Néphrologie	} JUGES
M^{me}	M. ZAHLANE Professeur agrégée de Médecine Interne	



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمُ ۝
صدقة الله العظيم



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie

CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSEI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSEI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DEDICACES

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The frame is rectangular with rounded corners and features a central decorative element at the top and bottom. The word "DEDICACES" is written in a stylized, serif font within the frame.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance.*

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette thèse à ...

A ma chère mère : Zahra Ouassou

Que serait ma vie sans toi maman ?

Tu m'as donné la vie, le plus précieux de tous les cadeaux. Sans toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu m'as toujours comblé d'amour, de tendresse et d'affection. Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.

Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... j'en suis reconnaissante. Tes prières et tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral au long de mes études. Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es. Ce travail est la concrétisation de ton rêve le plus cher et le fruit de tes encouragements. Puisse Dieu tout puissant, t'accorder longévité et bonne santé, pour que tu puisses me voir accomplir tous tes rêves.

A mon cher père : Omar Ouchkat

A celui que j'aime le plus au monde. A celui qui m'a tout donné sans compter. Tu m'as entourée d'attention, orientée dans la vie ; tu m'as chérie et protégée. Tu as cru en moi quand j'ai perdu espoir, tu m'as hissée vers le haut quand j'ai baissé mes bras.

Cher papa, tu es un homme de cœur, je ne suis pas la seule à l'affirmer. Tu as toujours fait preuve d'humilité, d'honnêteté et de bonté. Je t'ai regardé en œuvres, papa, depuis toute petite. J'espère pouvoir t'honorer un jour et faire ta fierté comme tu as fait la mienne. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière ne suffirait aucunement. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon cher frère : Mustapha Ouchkat

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limites. Vous étiez pour moi un père, frère et ami. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.

A mes très chères sœurs : Asmaa et Safaa Ouchkat

Vous m'avez toujours soutenue et rassurée par vos encouragements, votre gentillesse et votre sens de l'humour.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi et je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle pour votre précieuse aide durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je vous admire et vous aime... En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon cher neveu : Akram

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour toi, ta joie et ta gaieté me comble de bonheur et illumine ma vie. A ton tour mes vœux les plus chers. Ta tita qui t'adore.

A mon cher Oncle Mohammed et sa femme Khadija

Aucune phrase ne saurait exprimer toute l'affection et l'amour que j'ai pour vous. Je suis reconnaissante pour tous les encouragements, le soutien et tous ce que vous avez fait pour moi.

A mes cousins et cousines : Othmane, Alaa, Anas, Soukaina, Daoud, Youssef, Alia, Rania, Khalid, Fatima...

A la famille Ouchkat et Ouassou

Merci pour votre amour. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Petit et grands, veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon affection. Que dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé.

A la mémoire de mes grands parents

J'aurai aimé que vous soyez à mes côtés ce jour... Mais le destin en a décidé autrement...J'espère que vous êtes fiers de moi. Que vos âmes reposent en paix et que Dieu, le tout puissant, vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A mes chers (es) amis (es) et collègues :

Aabir Marouri, Laïla Dahbi Skali, Malak aboulbakae, Hajar Msellek, Sabrine Moutih, Mustapha Ghazoui, Mohammed Ouha, Abderrahim Mossaid, Ahmed, Jaouad, Ficham...

On m'a toujours dit que nos camarades de médecine deviennent une seconde famille à force de gardes et d'innombrables heures de travail. Je confirme aujourd'hui cette rumeur : vous êtes ma seconde famille et je pense que ce lien est éternel (eh oui la souffrance rapproche !) Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et vous souhaite le meilleur dans la vie. Avec tout mon respect et toute mon affection.

A mes chères amies d'enfance :

Lamyé Bouatmane, Raïhane Bahri, Fatima Zahra Belfassi, Karima Laassilia, Hassna En-nebbagui

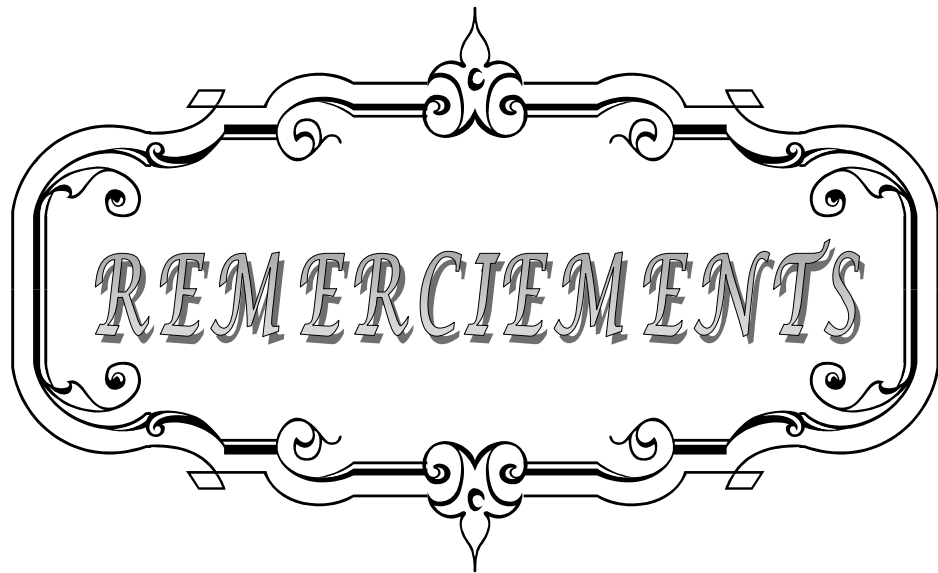
Merci pour votre amour, votre disponibilité et votre amitié. Vous étiez toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité. Merci de toujours être là au bon moment, merci pour vos sourires, bref, merci d'exister. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous. Je sais que le meilleur reste à venir « Inchaa Allah ». Je dédie ce travail à notre grande amitié, qui je l'espère sera éternelle.

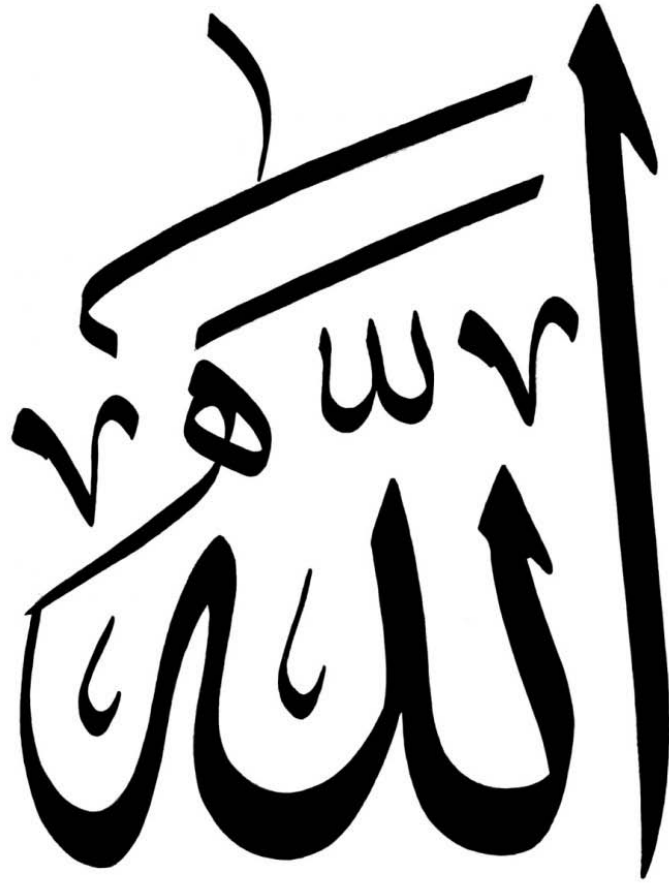
A TOUS MES ENSEIGNANTS

Depuis ceux qui m'ont appris à écrire mon nom, en signe de vive gratitude et reconnaissance.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS DE CITER

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail





Au bon Dieu, tout puissant

Qui m'a inspiré, guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde

A mon maître et présidente de thèse :

Pr. Imane Aït Sab

Nous vous remercions infiniment, chère maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse. Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici, chère maître, le témoignage de notre grande gratitude.

A mon maître et rapporteur de thèse

Pr. Brahim Admou

Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger mon travail. Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide. Vous nous avez comblés par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines, nous vous remercions pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps, de m'avoir guidé dans ce travail avec rigueur et bienveillance. Vos remarques successives ont permis d'améliorer les différentes versions de ce travail. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je suis très touchée par votre disponibilité et par le réconfort que vous m'avez apporté lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. Inass Laouad

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, chère maître, en nos sentiments les plus respectueux.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. Mouna Zahlane

Vous avez accepté avec la gentillesse qui vous est coutumière de juger notre travail.

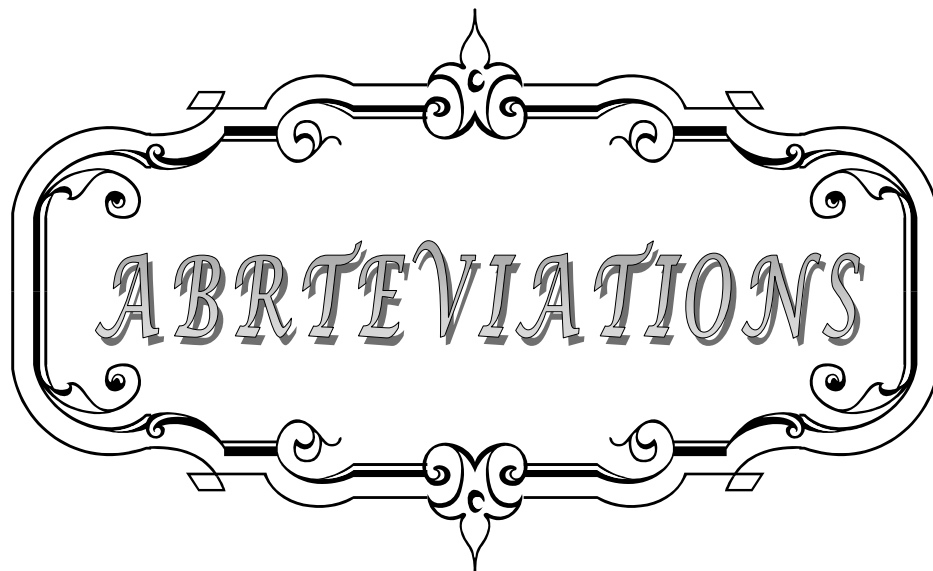
Votre modestie et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime.

A toute l'équipe du laboratoire d'immunologie CHU Med VI et FMPM

Dr Meryem Motachaker, Dr Ghita Badou, Lahcen, Yassine, Imane,...

Je vous exprime mes plus sincères remerciements, pour le grand travail que vous faites, et je suis très reconnaissante pour votre aide tout au long de notre étude.

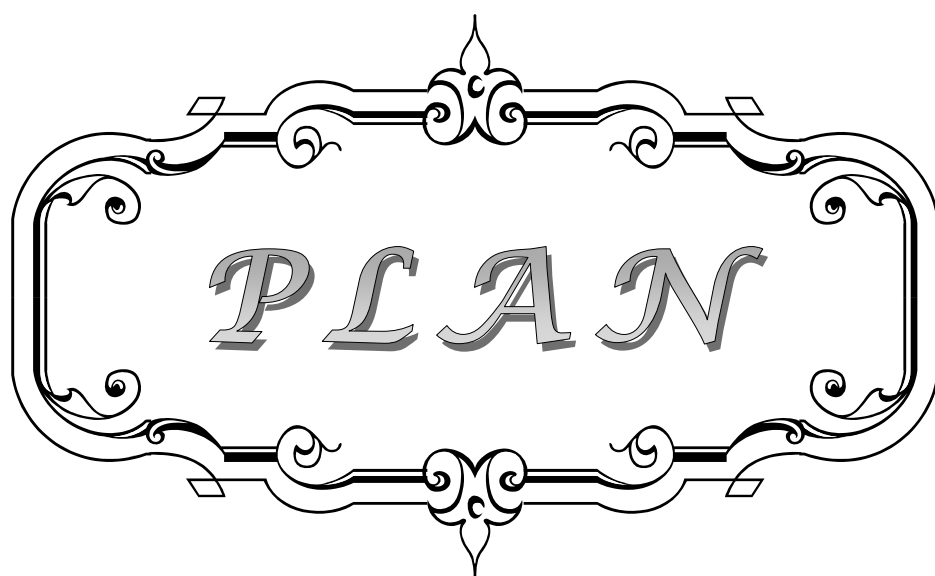


ABBREVIATIONS

A decorative, ornate frame with a central focus on the word "ABBREVIATIONS". The frame is composed of two horizontal lines with intricate scrollwork and flourishes at the top and bottom centers, and curved, scroll-like ends on the left and right sides. The word "ABBREVIATIONS" is written in a stylized, all-caps, serif font with a slight shadow effect, centered within the frame.

Liste des Abréviations:

ACR	: American College of Rheumatology
ANCA	: <i>Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>
BPI	: Bactericidal Permeability Increasing
CE	: Cellule Endométriale
EGPA	: Granulomatose à éosinophile avec polyangéite
EULAR	: European League Against Rheumatism
FR	: Facteur Rhumatoïde
GPA	: Granulomatose avec polyangéite
GW	: Granulomatose de Wegener
Hep-2	: Human epithelial type 2
HLA	: Human leukocyte antigen
MPO	: Myéloperoxydase
<i>NADPH</i>	: Nicotinamide adenine dinucléotide phosphate
PAM	: Polyangéite microscopique
PAN	: Périartérite noueuse
PNN	: Polynucléaire Neutrophile
PR3	: Protéïnase 3
SCS	: Syndrome de Churg-Strauss
SNPs	: Single nucleotide polymorphism
<i>TGF</i>	: <i>Transforming growth factor</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
VAA	: <i>Vascularites à ANCA</i>
VPP	: Valeur prédictive positive



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
RÉSULTATS	9
I. Données générales :.....	10
1. Données sociodémographiques	10
II. Données cliniques :.....	12
1. Antécédents :.....	12
2. Manifestations cliniques :.....	13
3. Pathologies associées :.....	16
III. Données paracliniques :.....	16
1. Hémogramme :.....	16
2. Bilan inflammatoire :.....	17
3. Bilan rénal :.....	17
4. Bilan radiologique :.....	18
5. Bilan histopathologique :.....	18
IV. Bilan immunologique :.....	20
1. Immunofluorescence indirecte :.....	20
2. Immunodot :.....	20
V. Résultat des ANCA selon les formes cliniques :.....	21
1. Formes avec atteinte rénale :.....	21
2. Forme avec atteinte digestive :.....	21
3. Formes selon les pathologies associées:.....	21
4. Formes pédiatriques:.....	22
DISCUSSION	23
I. Généralités :.....	24
1. Définition et classifications des vascularites systémiques	24
2. Les vascularites à ANCA	30
2.1. Immunopathologie.....	30
2.2. Epidémiologie	36
2.3. Expressions cliniques.....	38
2.4. Apport de l'immunologie.....	41
2.5. Prise en charge thérapeutique	47
II. Discussion des résultats :.....	47
1. Données sociodémographiques :.....	47
2. Données cliniques :.....	48
2.1. ANCA et interactions médicamenteuses:	48
2.2. Role du tabagisme :	50
2.3. Expressions cliniques des vascularites.....	51

a. Manifestations générales :	51
b. Atteinte rénale :	51
c. Atteinte rhumatologique :	55
d. Atteinte digestive :	56
e. Atteinte pleuro-pulmonaire :	58
f. Atteinte neurologique :	61
g. Atteinte cutanée :	63
3. Données immunologiques :	63
3.1. Aspects des ANCA :	63
3.2. Détection des cibles antigéniques :	64
3.3. Cibles antigéniques mineurs des ANCA :	64
3.4. ANCA et formes cliniques :	65
a. ANCA et LED :	66
b. ANCA et pathologies digestives :	68
c. ANCA et polyarthrite rhumatoïde :	70
d. ANCA et sclérodermie :	72
e. ANCA et formes pédiatriques :	74
3.5. ANCA et suivi des patients :	76
4. Limites et recommandation de l'étude :	78
CONCLUSION	80
RESUMES	82
ANNEXS	88
BIBLIOGRAPHIE	93



INTRODUCTION

Les vascularites systémiques associées aux ANCA est un groupe de maladies appelées microvascularites nécrosantes auto-immunes. Ces affections ont en commun une atteinte vasculaire nécrosante et focale des petits vaisseaux, artérioles, veinules et capillaires, responsables de plusieurs signes cliniques et paracliniques [1].

La découverte des ANCA a été un moment majeur dans l'histoire des vascularites nécrosantes en permettant de mieux comprendre leur pathogénie et en clarifiant une classification parfois complexe. Durant la fin du XIXe et la quasi-totalité du XXe siècle, les vascularites nécrosantes étaient classées sur la base de critères cliniques et évolutifs. La périartérite noueuse dominait les descriptions cliniques jusqu'à la découverte par Wegener d'une vascularite granulomateuse, puis par Wohlwill de la polyangéite microscopique et par Churg et Strauss de la vascularite allergique granulomateuse. Il fallut attendre les années 1990 pour que les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) soient découverts, permettant ainsi d'isoler au sein des vascularites un groupe particulier de maladies : la polyangéite granulomateuse (granulomatose de Wegener), polyangéite microscopique, la polyangéite granulomateuse à éosinophile (angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss) et vascularite limitée aux reins ou glomérulonéphrite rapidement progressive idiopathique [idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)] [2]. Toutes ces vascularites affectent les vaisseaux de petit calibre, mais les antigènes impliqués sont différents, soit la protéinase 3 en cas de polyangéite granulomateuse, soit la myéloperoxydase en cas de polyangéite granulomateuse éosinophilique et de polyangéite microscopique. Hormis leur rôle dans la classification de ces vascularites, les ANCA ont aussi un intérêt diagnostique, voire évolutif. D'ailleurs, leur présence permettrait d'exclure celui de la périartérite noueuse.

Cependant, la positivité des ANCA n'est pas toujours synonyme de vascularites, puisqu'ils peuvent s'associer à plusieurs pathologies autoimmunes notamment les connectivites, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et d'autres pathologies infectieuses.

Le monitoring du traitement des vascularites à ANCA reposant sur l'association d'une corticothérapie à un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur a tendance à reposer sur le profil immunologique de ces vascularites notamment celui en ANCA [3].

Malgré leur relative rareté, les vascularites à ANCA sont réputées d'être graves en raison de l'atteinte multisystémique et des complications graves pouvant engager le pronostic fonctionnel voire vital nécessitant une prise en charge multidisciplinaire très lourde.

A notre connaissance, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données épidémiologiques relatives aux vascularites à ANCA à l'échelle nationale permettant une meilleure connaissance de ces pathologies et donc une prise en charge précoce et adaptée.

Notre étude avait pour objectifs d'établir le profil immunologique des vascularites à ANCA et d'étudier les caractéristiques cliniques, biologiques, et histologiques des vascularites à ANCA chez une population marocaine.



*MATÉRIELS
ET
MÉTHODES*

I. Types d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, qui a porté sur une série de 75 patients ayant des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles positifs.

II. Lieu et durée de l'étude

1. Lieu de l'étude :

Notre étude a été réalisée au niveau du CHU Med VI, au niveau des services suivants :

- ✓ Laboratoire d'immunologie
- ✓ Service de médecine interne
- ✓ Service de néphrologie
- ✓ Service de rhumatologie
- ✓ Service de gastro-entérologie
- ✓ Service de neurologie
- ✓ Service de pédiatrie B

2. Durée d'étude :

L'étude s'est étalée sur une durée de 2 ans, de janvier 2014 à décembre 2015.

III. Population cible :

Les patients ont été sélectionnés à partir d'un échantillon initial de 115 cas admis au laboratoire d'immunologie du CHU Med VI pour suspicion de vascularite systémique.

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude :

- des patients enfants et adultes dont le tableau clinique est évocateur de vascularite systémique admis au laboratoire d'immunologie pour dépistage et quantification des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ;
- des patients dont le diagnostic de vascularite systémique à petits vaisseaux, a été confirmé sur la base de critères clinique et histologiques et adressés au laboratoire d'immunologie pour étude immunologique à la recherche d'ANCA.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de cette étude :

- Les cas de vascularites des gros et moyens vaisseaux ;
- Les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable.

IV. Méthodologie :

Recueil des données :

Les données cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Voir annexe 1), comportant :

1. Les données cliniques

- Les données sociodémographiques : âge, sexe, origine, niveau socio-économique ;
- Les antécédents personnels (Atopie, infection virale, prise médicamenteuse...), et familiaux (maladie de système, cas similaires...) ;

- Les manifestations cliniques: générales (fièvre, AEG...), rénales (hématurie, protéinurie...), pulmonaires (dyspnée, hémoptysie,...), neurologiques (neuropathie périphérique, céphalées, ...), etc

2. Les données paracliniques :

- ✚ Hémogramme
- ✚ Fonction rénale : urée, créatininémie.
- ✚ Sérologie : HIV, HVB, HBC, ...
- ✚ Bilan d'inflammation : VS, CRP.
- ✚ Bilan radiologique : radiographie standard pulmonaire, TDM, ...

3. Les données immunologiques :

Sur la base de la prescription médicale, le bilan immunologique a consisté en :

- La recherche des ANCA par immunofluorescence indirecte (lames de polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol et au formol, Bio-rad, seuil = 1 :20).
- La détermination par technique immunoenzymatique de type immunodot (BlueDot ANCA, Aesku, seuil = index à 10), permettant l'identification des spécificités antigéniques MPO et PR3.

4. Les données anatomopathologiques :

Nous avons relevé les données histopathologiques chez les patients dont la biopsie (rénale ou autres) a été réalisée

Nous avons colligé un total de 115 patients ANCA positifs. Parmi ces patients, 40 ont été exclus, dont 23 par manque de dossiers, et 17 par insuffisance de données cliniques.

Finalement, nous avons retenu 75 cas correspondant à des vascularites à ANCA typiques ou atypiques.

V. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées sur un tableau Excel.

VI. Aspects éthiques

Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et biologiques a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.



RESULTATS

I. Données générales :

1. Données sociodémographiques

1.1. L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 37.93 ans \pm 17.20, avec des extrêmes allant de 1 an à 70 ans.

La répartition des patients selon les tranches d'âge a montré une fréquence élevée, estimée à 47% chez les adultes âgés de plus de 41 ans suivis de celle entre 19 et 40 ans. La population pédiatrique, âgée de moins de 18 ans représentait par une fréquence estimée à 11% (Figure-1).

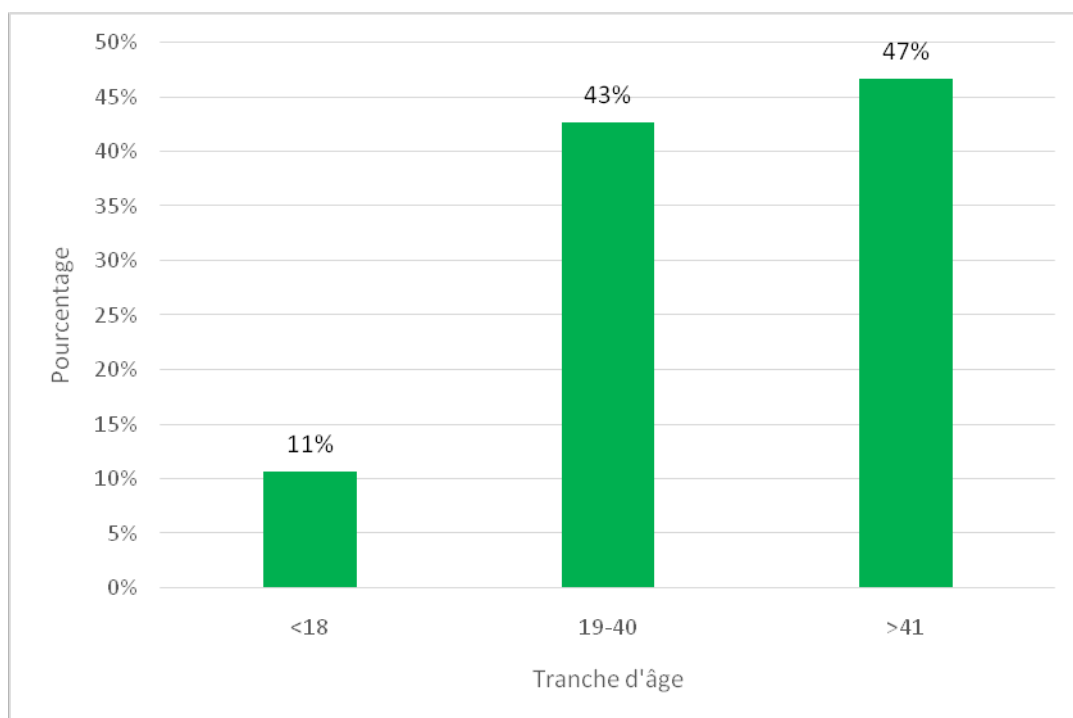


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

1.2. Le sexe :

Dans notre étude, 69% des patients étaient de sexe féminin. Le sex-ratio H/F était de 0.4 (figure-2)

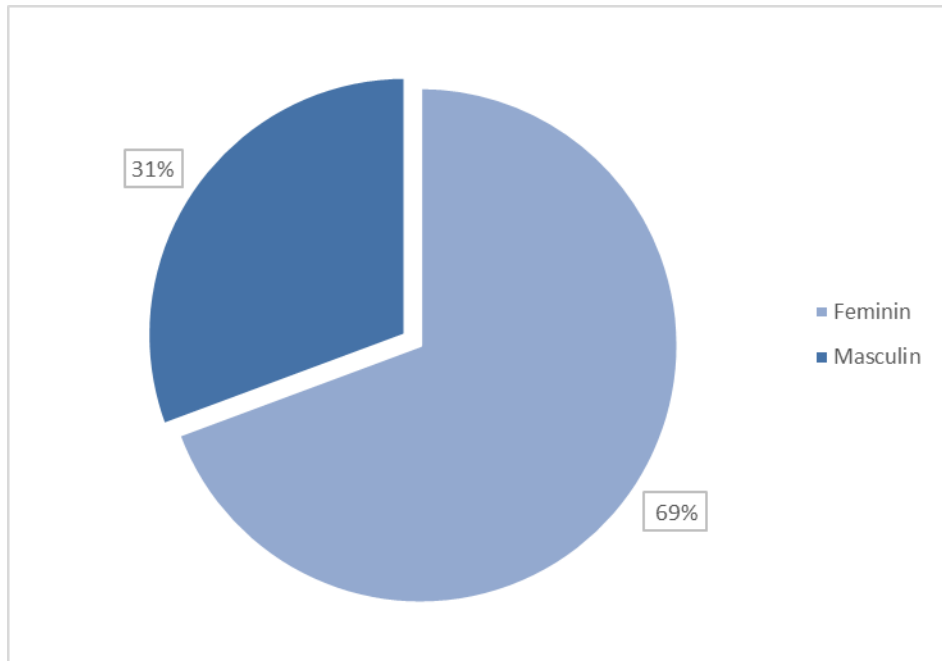


Figure 2 : Répartitions des patients de notre série selon le sexe.

1.3. L'origine géographique :

Dans notre série, 30% des patients étaient originaire de Marrakech et ses régions, suivie de EL kelaa des Sraghna et d'Agadir avec une fréquence estimée à 14 % chacune (figure-3).

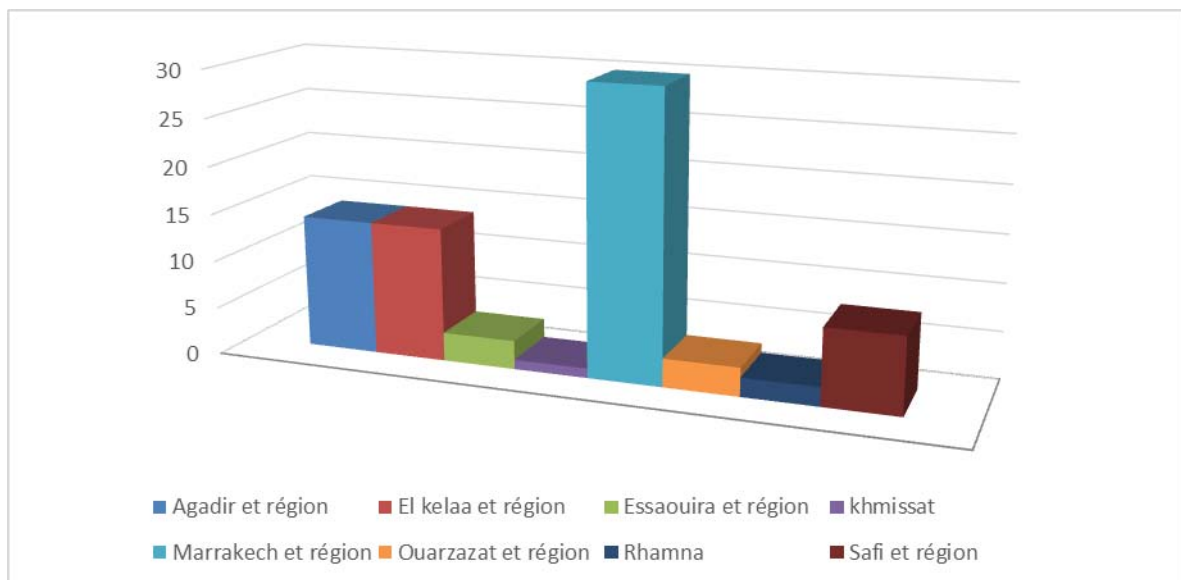


Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

1.4. Le niveau socio-économique :

Le niveau socio-économique des patients était considéré bas dans 68% des cas (figure-4) dont 44% bénéficient du système de RAMED et 25% ne disposaient d'aucun système de couverture sanitaire.

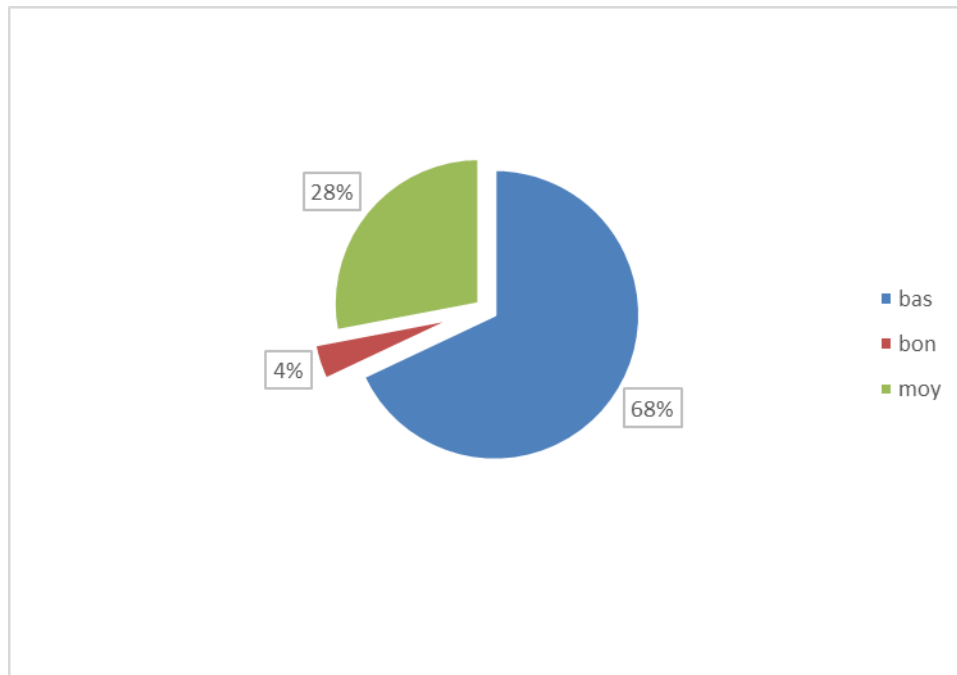


Figure 4 : Répartition des patients selon leur niveau socio-économique.

II. Données cliniques :

1. Antécédents :

Dans les ATCD des patients, nous avons relevé 4 cas de diabète type 2, 2 cas de diabète type 1, 2 cas d'hyperthyroïdie sous benzylthioracil (Basdène) et 6 patients étaient des tabagiques chroniques.

2. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques étaient dominées par des signes généraux, présents dans 60% des cas (figure-5), caractérisés par une altération de l'état général (78%, n=35), fièvre (60%, n=27) et un syndrome œdémateux (42%, n=19) (Figure-6).

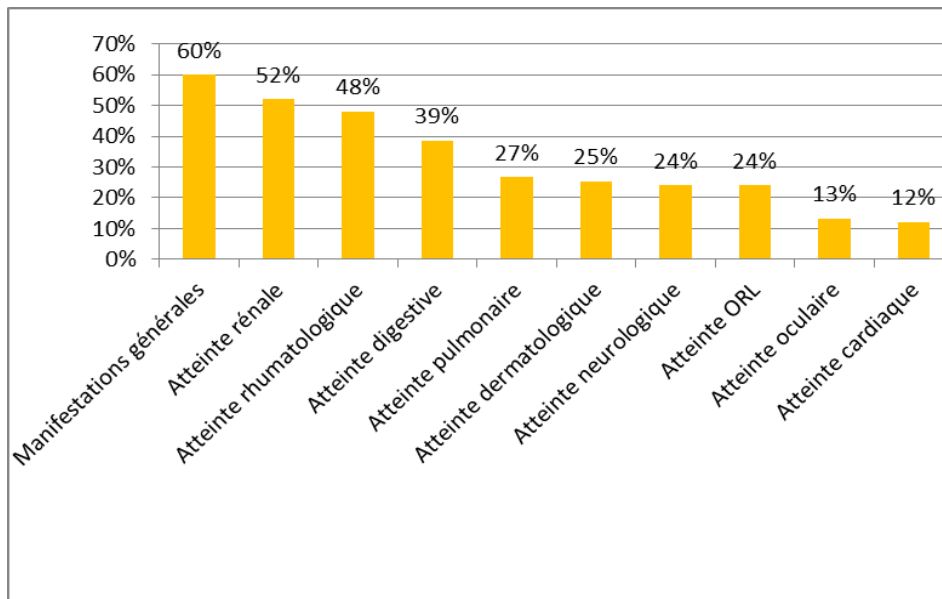


Figure 5 : Répartition des manifestations cliniques retrouvées chez les patients de notre série.

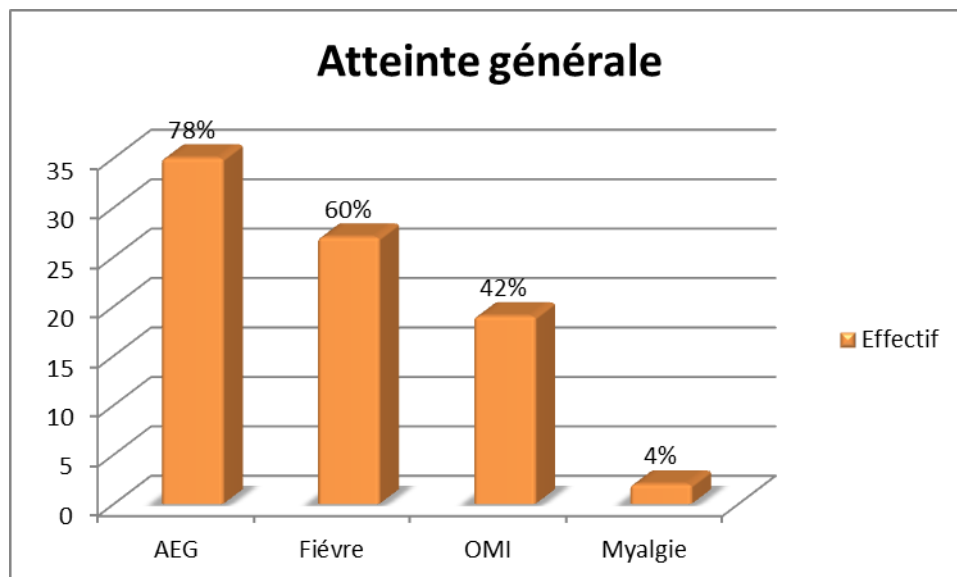


Figure 6 : Répartition des manifestations générales chez les patients de notre série.

L'atteinte rénale était observée chez 52 % des patients (n=39), caractérisée par la présence d'une protéinurie à la BU dans 53% (n=21) des cas et une hématurie dans 20 % des cas dont 15% à la BU (n=6). Douze patients avaient une oligurie, 2 en anurie et 7 avaient une diurèse normale (tableau-I).

Tableau I : Type de manifestations associées à l'atteinte rénale chez les patients de notre série

	Nombre de patients	Pourcentage
Syndrome œdémateux	19	42%
Hématurie macroscopique	2	5%
Bandelette urinaire		
✓ protéinurie	21	53%
✓ hématurie	6	15%
✓ négative	4	10%
✓ non faite	14	35%
Diurèse		
✓ Conservée	7	17%
✓ Oligurie	12	30%
✓ Anurie	2	5%
✓ Non précisée	18	46%
Total	39	52%

L'atteinte rhumatologique, notée chez 48 % (n=36), correspondait à des arthralgies inflammatoires, dont la majorité (n=34) avait une allure chronique et 2 patients avaient une arthrite aiguë du genou et du coude.

La douleur abdominale dominait l'atteinte digestive; présente dans 83% des cas, suivie de l'hémorragie digestive (51%). Deux patients avaient une pancréatite aiguë et un autre s'est présenté dans un tableau de perforation d'organe creux.

Tableau II : Manifestations digestives chez les patients de notre série :

	Nombre de cas	Pourcentage
Douleur abdominale	24	83
Hémorragie digestive	15	51
Diarrhée	6	20
vomissements	5	17

L'atteinte pleuro-pulmonaire retrouvée chez 20 patients représentait 27 % des cas, et dans 4 cas, cette atteinte était révélée par une hémoptysie (Tableau-III) :

Tableau III : Manifestations pleuropulmonaires observées chez les patients de notre série.

	Nombre de cas	%
Dyspnée	15	75%
Douleur thoracique	7	35%
Toux	7	35%
hémoptysie	4	20%

Les signes cutanéomuqueux sont présents chez 19 patients avec une fréquence de 25% dont 5 patients ont un purpura vasculaire, 2 ont des ulcérations, 8 avec chutes de cheveux

L'atteinte ORL présente chez 18 patients (24 % des cas), (tableau-IV).

Tableau IV : Manifestations ORL chez les patients de notre série.

	Nombre de cas	Pourcentage %
Epistaxis	9	50%
Otite	7	38%
Dysphagie	3	16%
Sinusite	2	11%
Perte de substance nasale	1	5%

Pour l'atteinte neurologique qui représente 24% des cas (18 patients), elle était dominée par l'atteinte centrale 77 % réparti comme suivant : 4 accidents vasculaires cérébraux ischémiques, 2 thrombophlébites cérébrales, 2 sclérose combinée de la moelle, 2 SEP, 1 neurobehçet, 2 méningo-encéphalites syphilitiques. Et puis 4 patients présentaient une neuropathie périphérique.

L'atteinte ophtalmique présente dans 13% des cas, dont 3 BAV, 3 conjonctivites, 3 xérophtalmies, une blépharite et une épisclérite.

L'atteinte cardiaque présente dans 12% des cas, réparti entre des valvulopathies et des épanchements péricardiques.

3. Pathologies associées :

Parmi les patients recrutés, 14 d'entre eux présentaient des connectivites, 9 patients avaient des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et d'autres maladies auto-immunes précisées dans le tableau ci-dessous :

Tableau V : Catégorie de pathologies associées aux vascularites à ANCA chez la population de notre série.

Type	Nombre de patients	Pourcentage
Connectivites :		
Lupus érythémateux disséminé	10	30%
Sclérodémie	3	9%
Syndrome de Gougerot-Sjogren	1	3%
Vascularites :		
Maladie de Behçet	3	9%
MICI		
Maladie de Crohn	3	9%
Rectocolite hémorragique	6	18%
Polyarthrite rhumatoïde	5	15%
Sclérose en plaque	2	6%
Cirrhose	1	3%

III. Données paracliniques :

1. Hémogramme :

Les anomalies hématologiques étaient dominées par une anémie hypochrome microcytaire dans 76% des cas, une hyperleucocytose dans 41% des cas avec une hyperéosinophilie dans 15% des cas et une thrombopénie dans 15% des cas.

2. Bilan inflammatoire :

Nous avons observé la présence d'un syndrome inflammatoire chez nos patients, une élévation de la CRP et de la VS dans 72% des cas (n=55), avec une élévation isolée de la VS à la 1ère heure dans 18% des cas (n=14) et une augmentation de la CRP >20 mg /l dans 3% des cas (n=2) (figure-7).

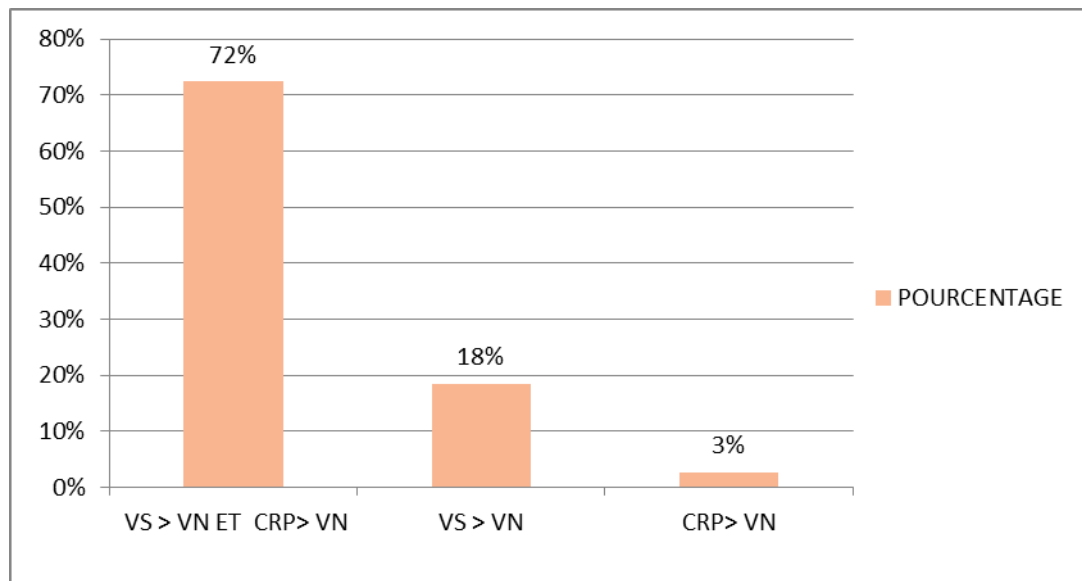


Figure 7 : Répartition des patients selon la présence de syndrome inflammatoire

3. Bilan rénal :

Parmi les 39 patients ayant une atteinte rénale, 26 patients (66.6%) étaient en insuffisance rénale avec une créatininémie moyenne de 36.97 mg/l. D'autre part, la protéinurie des 24h était positive chez 35 patients (46 % des cas) avec une moyenne de 2.4 ± 1.4 g/24h.

4. Bilan radiologique :

La radiographie thoracique réalisée chez 33 patients, a objectivé les anomalies rapportées dans la figure : un syndrome interstitiel dans 33% des cas (n=11), un syndrome alvéolaire et un syndrome d'épanchement liquidien dans 18% chacun (n=6) et des images en verre dépoli dans 3 cas (9%). la radiographie thoracique été normale dans 27% des cas (9 patients).

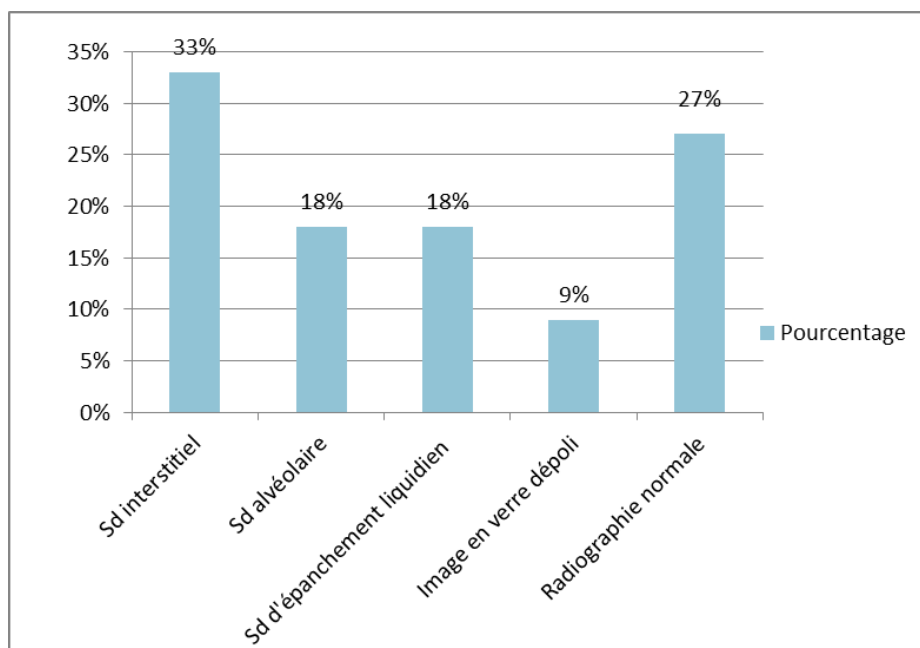


Figure 8: Lésions radiologiques observées chez nos patients

5. Bilan histopathologique :

5.1. Biopsie rénale :

La microscopie optique a révélé la présence d'une prolifération extracapillaire dans 56 % des cas, une prolifération endocapillaire dans 30 % des cas et une GNMP dans 10 % des cas (tableau-VI).

Tableau VI : principales caractéristiques anatomopathologiques des biopsies rénales dans notre série.

	Nombre de patients	Pourcentages %
Prolifération extracapillaire	22	56 %
Prolifération endocapillaire	12	30%
Glomérules scléreux	10	25%
Atteinte vasculaire	18	46%
Atteinte tubulo-interstitielle	23	58%
Glomérulonéphrite membrano-proliférative	4	10%

L'examen en immunofluorescence directe (IFD) était négative dans l'ensemble des cas.

5.2. Biopsie cutanée :

L'étude anatomopathologique des biopsies cutanées a objectivé 2 cas de vascularite leucocytoclasique avec dépôts d'IgM à l'IFD, un cas de sclérodermie et un cas d'infiltrats à PNN prédominants sans signe de vascularites.

5.3. Biopsie digestive (gastrique/ intestinale/ rectocolique) :

Au niveau gastrique, 3 patients avaient une pangastrite chronique dont un présentait une iléite granulomateuse épithéliogigantocellulaire sans nécrose caséuse.

Au niveau colorectal, 15 patients présentaient un remaniement inflammatoire subaigu à chronique non spécifique de la muqueuse colorectale

5.4. Biopsie vasculaire :

L'analyse d'une biopsie de la carotide interne a montré une dystrophie de la paroi vasculaire artérielle.

5.5. Biopsie du cavum :

L'étude anatomopathologique d'une biopsie du cavum a objectivé un remaniement inflammatoire subaigu et chronique non spécifique.

IV. Bilan immunologique :

1. Immunofluorescence indirecte :

La recherche des ANCA par IFI a permis de distinguer un aspect c-ANCA dans 45 % (n=34) des cas et un aspect p-ANCA dans 35% des cas (n=26) (figure-9).

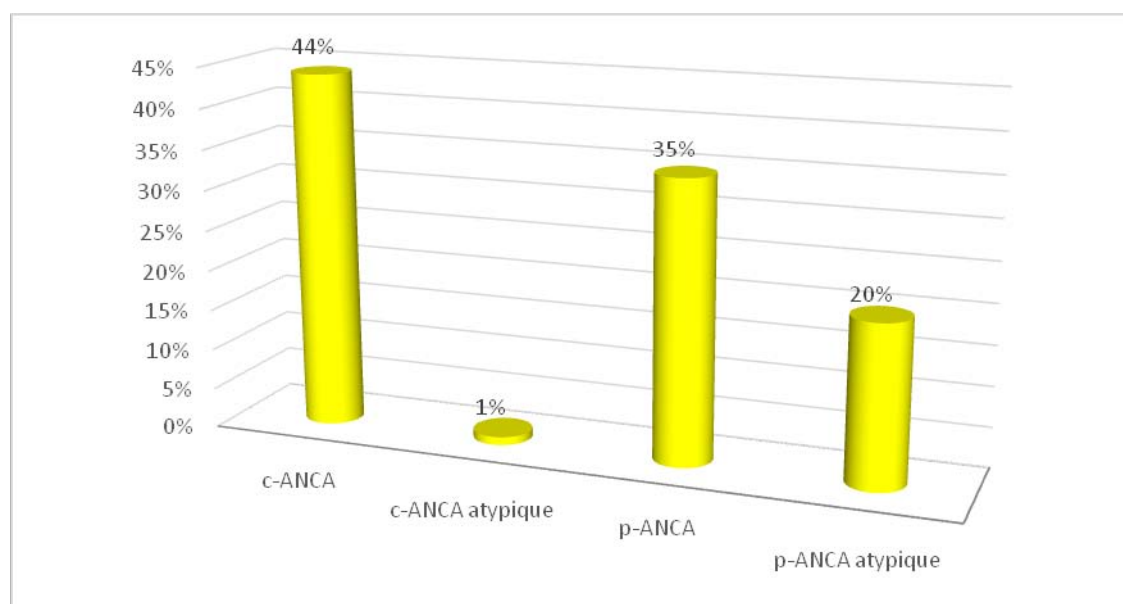


Figure 9 : Aspects d'ANCA objectivés par l'IFI chez nos patients.

2. Immunodot :

L'identification des cibles antigéniques des ANCA s'est révélée positive dans 18% des cas (n=14), correspondant à des ANCA de type MPO dans 14% des cas et ANCA PR3 dans 4% des cas (3 cas).

Tableau VII : Cibles antigéniques des ANCA identifiées par la technique d'immunodot.

Type de cible	p-ANCA	Aspect des ANCA en IFI c-ANCA
MPO	9	2
PR3	1	2

V. Résultat des ANCA selon les formes cliniques :

1. Formes avec atteinte rénale :

L'atteinte rénale représentait 52 % des cas, avec prédominance de l'aspect p-ANCA à l'IFI, observé dans 43 % des cas (n=17), l'aspect c-ANCA dans 35 % des cas (n=14) et des aspects p-ANCA atypiques dans 20 % des cas (n=8). Ces aspects étaient associés à une spécificité anti-MPO dans 25 % des cas (n=10) et anti-PR3 dans 6 % des cas (n=2).

2. Forme avec atteinte digestive :

L'atteinte digestive représentait 39 % des cas (n=29), avec 58 % des cas d'aspect c-ANCA et 31 % d'aspect p-ANCA. Ces aspects étaient associés aux Ac anti-MPO chez 3 patients et aux anti-PR3 chez un seul patient. Celui-ci était associé à une rectocolite hémorragique (RCH).

Tableau VIII : Aspects d'ANCA à l'IFI rencontrés au cours de l'atteinte digestive.

	Nombre de cas	Pourcentage %	Nombre de cas de RCH	Nombre de cas de MC
c-ANCA	17	58 %	5	2
p-ANCA	9	31 %	1	1
p-ANCA atypique	3	10 %	0	0

3. Formes selon les pathologies associées:

3.1. Forme associée au LED :

Le LED était confirmé chez 10 patients, dont les signes cliniques étaient dominés par l'atteinte rhumatologique, retrouvée chez tous les patients, suivie d'une insuffisance rénale notée chez 8 patients. L'IFI a permis de retrouver 4 cas d'aspects p-ANCA, 4 cas d'aspect c-

ANCA et 2 cas d'aspect p-ANCA atypique. L'identification des cibles antigénique a mis en évidence la présence exclusive des anti-MPO dans 3 cas.

3.2. Forme associée à la polyarthrite rhumatoïde :

Parmi les 5 cas de PR, un aspect p-ANCA a été retrouvé chez 3 patients dont un associé à des anti-MPO et présentant une insuffisance rénale et un aspect p-ANCA atypique chez 2 autres patients.

3.3. Forme associée à la sclérodémie :

Nous avons relevé 3 cas d'ANCA positifs associés à la sclérodémie avec à l'IFI un aspect p-ANCA, un p-ANCA atypique associé à des anti-PR3 et un aspect c-ANCA atypique (tableau-IX).

**Tableau IX : Aspects et les cibles antigéniques des ANCA
chez les patients atteints de sclérodémie**

	Anti-MPO	Anti-PR3	Négatif
p-ANCA	0	0	1
c-ANCA	0	0	1
a-ANCA	0	1	0

4. Formes pédiatriques :

Les formes pédiatriques représentaient 11 % des cas (n=8), dans lesquelles les manifestations cliniques étaient dominées par l'atteinte rhumatologique (5 Cas) et ORL (3 Cas), et 2 patients présentaient une insuffisance rénale. Le dépistage des ANCA a objectivé la présence de l'aspect p-ANCA dans 50 % des cas (n=4), suivi de l'aspect c-ANCA (n=2), puis p-ANCA atypique (n=2). L'immunoblot a permis d'identifier une cible antigénique PR3 associée à l'aspect a-ANCA.



DISCUSSION

I. Généralités :

1. Définition et classifications des vascularites systémiques

1.1. Définitions :

Sous le terme de vascularites systémiques, on désigne un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire, intéressant aussi bien l'endothélium que la média ou l'adventice. Les sténoses ou l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération intimale sont la traduction de l'atteinte de l'endothélium vasculaire [4].

1.2. Historique et classification des vascularites :

En raison de l'hétérogénéité épidémiologique, étiologique, physiopathologique, clinique et pronostique, la classification des vascularites a toujours fait objet de controverse.

La plupart des classifications proposées, se basent sur des critères cliniques et histologiques à savoir, La classification de Zeek en 1952, la première classification des vascularites, qui adopte le terme d'angéite nécrosante et distingue cinq formes de vascularite: l'angéite d'hypersensibilité, l'angéite granulomateuse allergique, l'artérite rhumatologique, la périartérite noueuse et l'artérite temporale [5]. D'autres maladies sont ensuite incluses dans cette définition comme l'artérite de Takayasu et les granulomatoses avec polyangéite. La classification de Fauci (1978), classification de Lie (1988) et la classification de Kahn et Peltie.

Les deux classifications les plus utilisées sont la classification de l'ACR 1990 qui repose sur des critères cliniques et la classification de Chapel Hill établie en 1993 puis modifiée en 2012 et qui repose essentiellement sur des critères histologiques.

a. Classification ACR :

En 1990, l'American college of Rheumatology (ACR) a établi une classification des principales vascularites systémiques fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques. On se doit de rappeler que les critères de classification ne doivent pas être utilisés comme critères diagnostiques car ils ne permettent que de distinguer des maladies dont le diagnostic principal, la vascularite, a déjà été fait [4] (voir annexe).

b. Classification de Chapel Hill :

b.1. Classification de Chapel Hill 1993:

Les vascularites systémiques sont classées selon le calibre du vaisseau atteint et la nature de l'infiltrat inflammatoire (présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire et/ou d'un granulome extravasculaire) [4]. Trois groupes de vascularites ont été identifiées :

- ✓ Les vascularites des gros vaisseaux qui affectent l'aorte et ses branches de division comme la maladie de Horton et l'artérite de Takayasu.
- ✓ Les vascularites de moyen calibre qui touchent les vaisseaux occupant une position intermédiaire à savoir la périartérite noueuse (PAN) et la maladie de Kawasaki.
- ✓ Les vascularites de petit calibre qui touche les capillaires et les vaisseaux pré et post capillaires à savoir la granulomatose de Wegener (GW), le syndrome de Churg–Strauss (SCS), la polyangéite microscopique (PAM), le syndrome de Goodpasture, le purpura rhumatoïde et la cryoglobulinémie mixte essentielle.

Tableau X : Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, Etats-Unis, 1993 [4] :

Noms	définitions
<p>Vascularites des vaisseaux de gros calibre Artérite à cellules géantes (artérite temporale)</p> <p>Artérite de Takayasu</p>	<p>Atteinte granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe</p> <p>Atteinte fréquente de l'artère temporale, survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique</p> <p>Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division, survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans</p>
<p>Vascularites des vaisseaux de moyen calibre Périartérite noueuse</p> <p>Maladie de Kawasaki</p>	<p>Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules.</p> <p>Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux. Atteinte fréquente des artères coronaires, aorte et veines. Survient habituellement chez l'enfant...</p>
<p>Vascularites des vaisseaux de petit calibre Granulomatose de Wegener</p> <p>Syndrome de Churg et Strauss</p> <p>Polyangéite microscopique</p> <p>Purpura rhumatoïde de Henoch-Schonlein</p> <p>Cryoglobulinémie mixte essentielle</p> <p>Vascularites cutanées leucocytoclasiques</p>	<p>Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules, artérioles). Glomérulonéphrite nécrosante fréquente</p> <p>Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre Asthme et hyperéosinophilie.</p> <p>Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles), peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.</p> <p>Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.</p> <p>Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglobulinémie. La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.</p> <p>Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.</p>

b.2. Classification Chapel Hill révisée 2012 :

En 2012, la nomenclature de Chapel Hill a été révisée, en raison de la meilleure compréhension des étiologies, de la physiopathologie, des caractéristiques démographiques et cliniques [6].

Les principaux objectifs étaient :

- La mise en valeur des ANCA en individualisant le groupe des vascularites associées aux ANCA
- La modification de la nomenclature de certaines vascularites : le nom de « granulomatose de Wegener » a été remplacé par « granulomatose avec polyangéite », celui de « syndrome de Shurg–Strauss » par « la granulomatose à éosinophile avec polyangéite » et celui de « purpura de Henoch–Schölein » par celui de « vascularite à IgA »
- L'inclusion d'autres vascularites notamment la maladie de Behçet et le syndrome de Cogan.

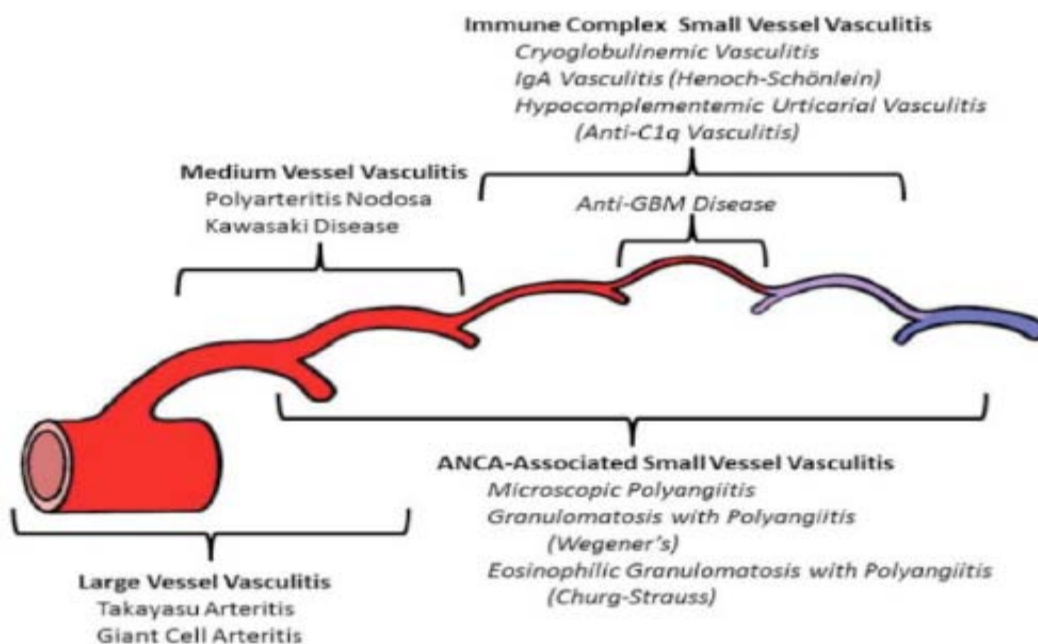


Figure 10 : Nomenclature de Chapel Hill révisée en 2012 [7]

Tableau XI : Classification de Chapel Hill 2012 [8]:

<ul style="list-style-type: none">➤ Vascularites des gros vaisseaux (LVV) :<ul style="list-style-type: none">✓ Artérite de Takayasu (TAK)✓ Artérite à cellules géantes (GCA)
<ul style="list-style-type: none">➤ Vascularites des moyens vaisseaux (MVV) :<ul style="list-style-type: none">✓ Périartérite noueuse (PAN)✓ Maladie de Kawasaki (KD)
<ul style="list-style-type: none">➤ Vascularites des petits vaisseaux (SVV) :<ul style="list-style-type: none">○ Vascularites associées aux ANCA (AAV)<ul style="list-style-type: none">✓ Polyangéite microscopique (MPA)✓ Granulomatose avec polyangéite (GPA)✓ Granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (EGPA)○ Vascularites à complexe immun<ul style="list-style-type: none">✓ Vascularite cryoglobulinémique✓ Vascularite à dépôts IgA (purpura rhumatoïde)✓ Vascularite urticarienne hypocomplémentémique (Mac Duffie)○ Vascularites des vaisseaux variables (VVV)<ul style="list-style-type: none">✓ Maladie de Behçet (BD)✓ Syndrome de Cogan○ Vascularites d'organe unique (SOV)<ul style="list-style-type: none">✓ Vascularite cutanée leucocytoclasique✓ Artérite cutanée✓ Angéite cutanée✓ Angéite primaire du SNC (PACNS)✓ Aortite isolée○ Vascularites associée aux maladies de système<ul style="list-style-type: none">✓ Vascularite lupique✓ Vascularite rhumatoïde✓ Vascularite sarcoidienne○ Vascularites avec étiologie probable<ul style="list-style-type: none">✓ Vascularite cryoglobulinémique associée au VHC✓ Vascularite médicamenteuse à complexe immun✓ Vascularite médicamenteuse associée aux ANCA✓ Vascularite associée aux cancers

c. Classification des vascularites chez l'enfant :

Les systèmes ACR 1990 et Chapel Hill ne sont pas valables tels quels chez l'enfant. Certaines vascularites ne sont pas décrites chez l'enfant (la maladie d'Horton par exemple), ou

ont une évolution différente [4, 9]. Certaines portent le même nom chez l'enfant et l'adulte mais ne recouvrent pas toujours le même tableau clinique. Si l'histologie les réunit la clinique et l'évolution sont bien souvent différentes [4] (par exemple l'atteinte rénale de la PAN est présente chez plus de 40% des adultes et moins de 2% des enfants) [10].

Deux conférences ont été organisées sous l'égide de l'European League Against Rheumatism /Pediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRES) à Vienne en 2005 où une nomenclature pédiatrique spécifique inspirée de celle de Chapel Hill a été proposée pour mettre en valeur les spécificités pédiatriques des vascularites. Et puis à Ankara en 2009 où une autre classification des vascularites primitives de l'enfant a été proposée [10].

**Tableau XII : Classification des vascularites de l'enfant adaptée
des critères de l'EULAR/PRES 2005 [10] :**

Vascularites des gros vaisseaux : <ul style="list-style-type: none">○ Takayasu
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre : <ul style="list-style-type: none">○ Périartérite noueuse (PAN)○ PAN cutanée○ Maladie de Kawasaki
Vascularites des petits vaisseaux : <ul style="list-style-type: none">✓ Granulomateuses :<ul style="list-style-type: none">○ Granulomatose avec polyangéite○ Vascularite allergique de Churg et Strauss✓ Non granulomateuses :<ul style="list-style-type: none">○ Polyangéite microscopique○ Purpura rhumatoïde○ Vascularite leucocytoclasique cutanée isolée○ Vascularite urticarienne hypocomplémentémique
Autres : <ul style="list-style-type: none">○ Maladie de Behçet○ Vascularites secondaires aux infections (y compris PAN associée à l'hépatite B, aux néoplasies, aux médicaments, et vascularites d'hypersensibilité)○ Vascularites associées aux maladies de système○ Vascularites du système nerveux central○ Syndrome de Cogan○ Vascularites inclassables

2. Les vascularites à ANCA

2.1. Immunopathologie

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ou ANCA (Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies), sont des autoanticorps reconnaissant des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles [] à l'origine d'une fluorescence cytoplasmique diffuse c-ANCA ou périnucléaire p-ANCA et qui sont dirigés respectivement contre la protéinase 3 (PR3) ou la myéloperoxydase (MPO), enzymes contenues dans les granules de sécrétion et les lysosomes des PNN. Les ANCA anti-PR3 sont présents chez 85 à 90% des malades atteints de forme systémique de GPA, tandis que les ANCA anti-MPO sont détectés chez 60 à 75% des malades atteints de PAM et chez environ 40% des malades atteints de l'EGPA [28].

**Tableau XIII : Caractéristiques des cibles antigéniques des ANCA :
Protéinase 3 et Myéloperoxydase [29, 30, 31]**

Protéinase 3	Myéloperoxydase
<p>Présente dans les granules azurophiles et des vésicules de sécrétion des PNN etsynthétisée aussi par les monocytes et les mastocytes.</p> <p>Son gène est situé sur le chromosome 19 et code pour un précurseur de 35 KDa secondairement clivé en une protéine active de 29 KDa.</p> <p>Rôle dans la défense anti-bactérienne en facilitant la dégradation des micro-organismes phagocytés. De plus, elle clive et active des précurseurs du tumor necrosis factor (TNF), de l'interleukine-1 (IL-1) et de IL-8 par les CE.</p>	<p>Présente dans les granules azurophiles des PNN et exprimée également par les monocytes.</p> <p>Son gène est situé sur le chromosome 17 et code pour une protéine dimérique de 140 KDa composée de 2 chaînes lourdes de 55KDa et 2 chaînes légères de 15 KDa.</p> <p>Rôle bactéricide essentiel dans les conditions physiologiques. Libérée par les PNN activés, la MPO peut se fixer de manière non covalente à la surface des CE. Cette enzyme est capable, en présence de peroxyde d'hydrogène (H2O2), d'induire la production d'oxydants puissants comme le monoxyde d'azote (NO) et d'entraîner des dommages cellulaires et glomérulaires in vivo ainsi que le décollement des CE in vitro</p>

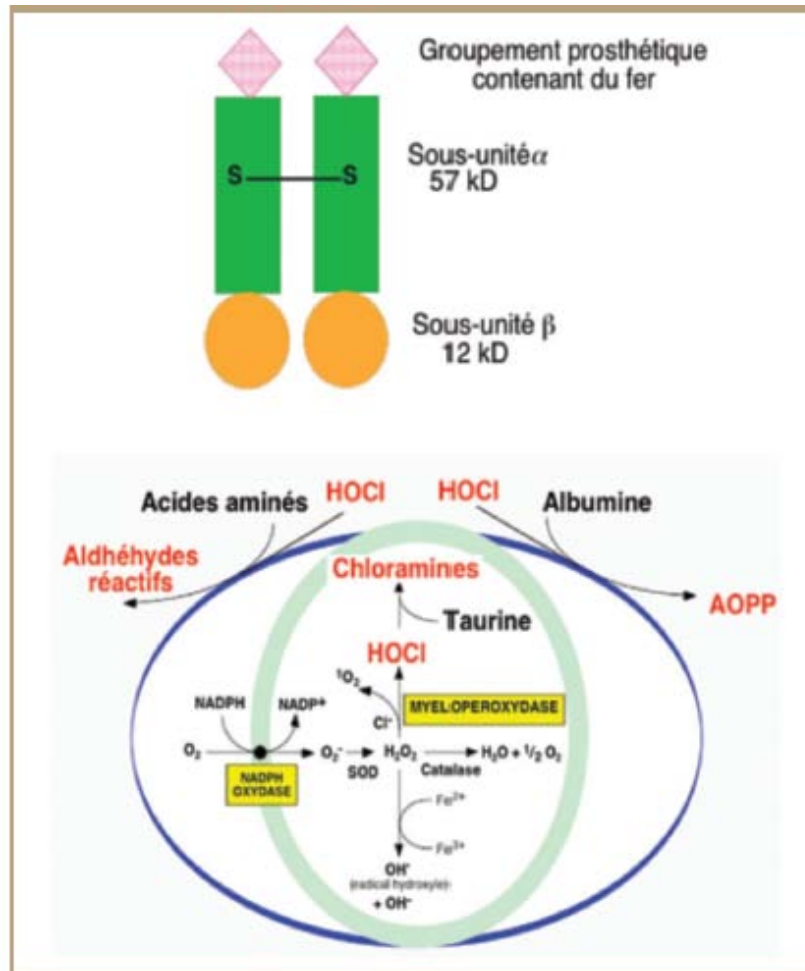


Figure 11 : Protéine MPO et formation des oxydants chlorés ainsi que les molécules dérivées pro-inflammatoires [32]

a. Pathogénicité des anti-MPO :

Si les ANCA ont été décrits pour la première fois en 1982, c'est seulement en 2002 que leur rôle pathogène a été démontré *in vivo* dans un modèle expérimental grâce à des expériences d'immunotransfert dans un modèle murin. Dans ce modèle, des ANCA anti-MPO ont été induits en immunisant des souris invalidées pour le gène de la MPO et ont été secondairement injectés à des souris dépourvues de lymphocytes B et de lymphocytes T (invalidées pour le gène Rag). Chez ces souris, l'injection d'ANCA anti-MPO entraîne des lésions de glomérulonéphrite extracapillaire et apporte la preuve que les ANCA anti-MPO peuvent à eux seuls induire une vascularite nécrosante [28]. (figure-12)

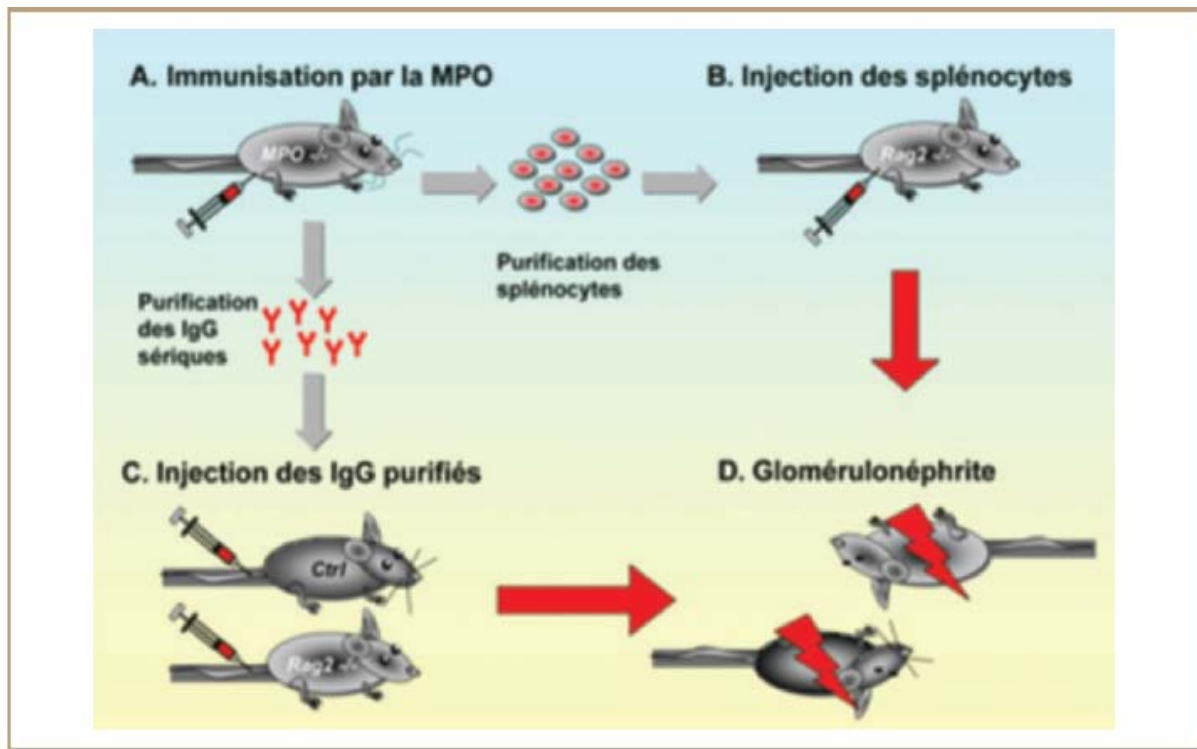


Figure 12 : Modèle murin de vascularites avec anti-MPO [32]

Dans ce modèle, il a très récemment été mis en évidence par la même équipe que les PNN infiltrent les lésions glomérulaires et sont indispensables au développement des lésions de vascularite. Ainsi, la déplétion des PNN circulants par des Ac monoclonaux protège de l'apparition des lésions rénales, tandis que l'injection de lipopolysaccharide (LPS) bactérien est suivie d'un afflux de PNN, qui est suivie d'une augmentation transitoire du TNF- α circulants et de MPO et une aggravation des lésions de vascularite. Dans ce modèle, l'administration d'un Ac monoclonal anti-TNF- α préalablement à l'injection d'ANCA anti-MPO diminue l'intensité des lésions glomérulaires médiées par le LPS, sans toutefois les prévenir [28,33]. Jusqu'à très récemment, aucune preuve définitive du caractère autoimmun des vascularites ANCA-positives n'était disponible chez l'homme. De façon singulière, une démonstration du rôle pathogène des ANCA anti-MPO a été récemment obtenue du fait de la survenue d'un syndrome pneumo-rénal chez un nouveau-né dont la mère avait une polyangéite microscopique diagnostiquée en cours de grossesse. La vascularite systémique observée chez le nouveau-né était la conséquence du

passage transplacentaire des ANCA anti-MPO de sa mère. L'apport de cette observation est très important. En effet, la détection d'autoanticorps au cours d'une pathologie n'est pas suffisante pour faire la preuve d'un mécanisme auto-immun. Selon Rose et Bonna³⁴, différents niveaux de preuve peuvent être obtenus pour documenter le caractère auto-immun d'une maladie:

- Direct, par transfert de cette pathologie d'un individu à l'autre au sein de l'espèce humaine ou de l'homme à l'animal par l'intermédiaire des autoanticorps pathogènes ou des lymphocytes T auto-réactifs ;

- Indirect, par la reproduction de la maladie auto-immune humaine dans un modèle expérimental animal ;

- Circonstanciel, par l'accumulation de données cliniques ou expérimentales suggestives.

Ainsi, le transfert de la mère à l'enfant d'une vascularite ANCA-positif permet de classer cette dernière dans les maladies autoimmunes prouvées (critère direct) [34].

b. Pathogénicité des anti-PR3 :

Si le rôle pathogène des ANCA anti-MPO est désormais établi, celui des ANCA anti-PR3 n'a pu être clairement démontré *in vivo*. Injectés à des souris 129/SvEv sauvages par voie intraveineuse, des anticorps anti-PR3 murins n'induisent qu'une inflammation locale de type panniculite et seulement après avoir co-injecté du TNF- α localement, mais sans aucune réaction inflammatoire systémique.

Chez des souris BALB/c, l'immunisation par un peptide complémentaire (AA 105-201) de la PR3 (cPR3) stimule la synthèse d'anticorps anti-cPR3 puis d'anticorps anti-idiotypiques dirigés contre les ANCA anti-cPR3 reconnaissant la PR3 native, permettant de discuter la responsabilité d'agents infectieux à l'origine de la réponse immunitaire anti-PR3, en particulier *Staphylococcus aureus*. Chez l'homme, la PR3 serait capable d'induire une maturation phénotypique et fonctionnelle d'une population de cellules dendritiques dérivées des monocytes, par l'intermédiaire du récepteur de type 2 de la protéase activée ou PAR-2 (protease-activated receptor-2). Au cours de la maladie de Wegener, en particulier dans les formes localisées, les

cytokines Th1 favoriseraient la formation des lésions granulomateuses. Au cours de cette pathologie, les granulomes contiennent également des lymphocytes B mémoire. Très récemment, Voswinkel et al ont mis en évidence des homologies importantes entre les gènes codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines utilisés par les lymphocytes B au sein des granulomes et ceux utilisés par les lymphocytes B produisant des ANCA anti-PR3. Ainsi, le passage d'une forme clinique localisée de maladie de Wegener à une forme systémique avec production d'ANCA pourrait être la conséquence d'une sélection puis d'une maturation d'affinité de lymphocytes B autoréactifs au sein des granulomes [28,30].

c. Interactions polynucléaires neutrophiles-endothélium et lésions endothéliales :

L'endothélium joue un rôle important dans la pathogénie des vascularites ANCA-positives. Comme schématisé par la figure-13, les neutrophiles circulants pénètrent dans les tissus aux sites de l'inflammation du fait d'interactions avec l'endothélium vasculaire. Les ANCA facilitent ces interactions en se fixant sur des récepteurs Fcγ à la surface des CE et en induisant l'expression et/ou la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et des molécules d'adhésion qui contribuent au recrutement des leucocytes. Des CE circulantes, détectées chez les malades ayant une vascularite évolutive en plus grandes quantités que les malades en phase de rémission de la maladie et ayant un phénotype nécrotique, ont été mises en évidence au cours des vascularites ANCA-positives. Les enzymes libérés par les neutrophiles activés, en particulier la PR3 et la MPO, peuvent se déposer à la surface des CE et seraient capables d'induire in vitro l'apoptose et le détachement des CE. Par ailleurs, en se fixant aux CE, la PR3 peut induire la production et la libération de facteurs chémoattractifs des neutrophiles et des monocytes comme l'IL-8 et le Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) (CCL2), respectivement [28,35].

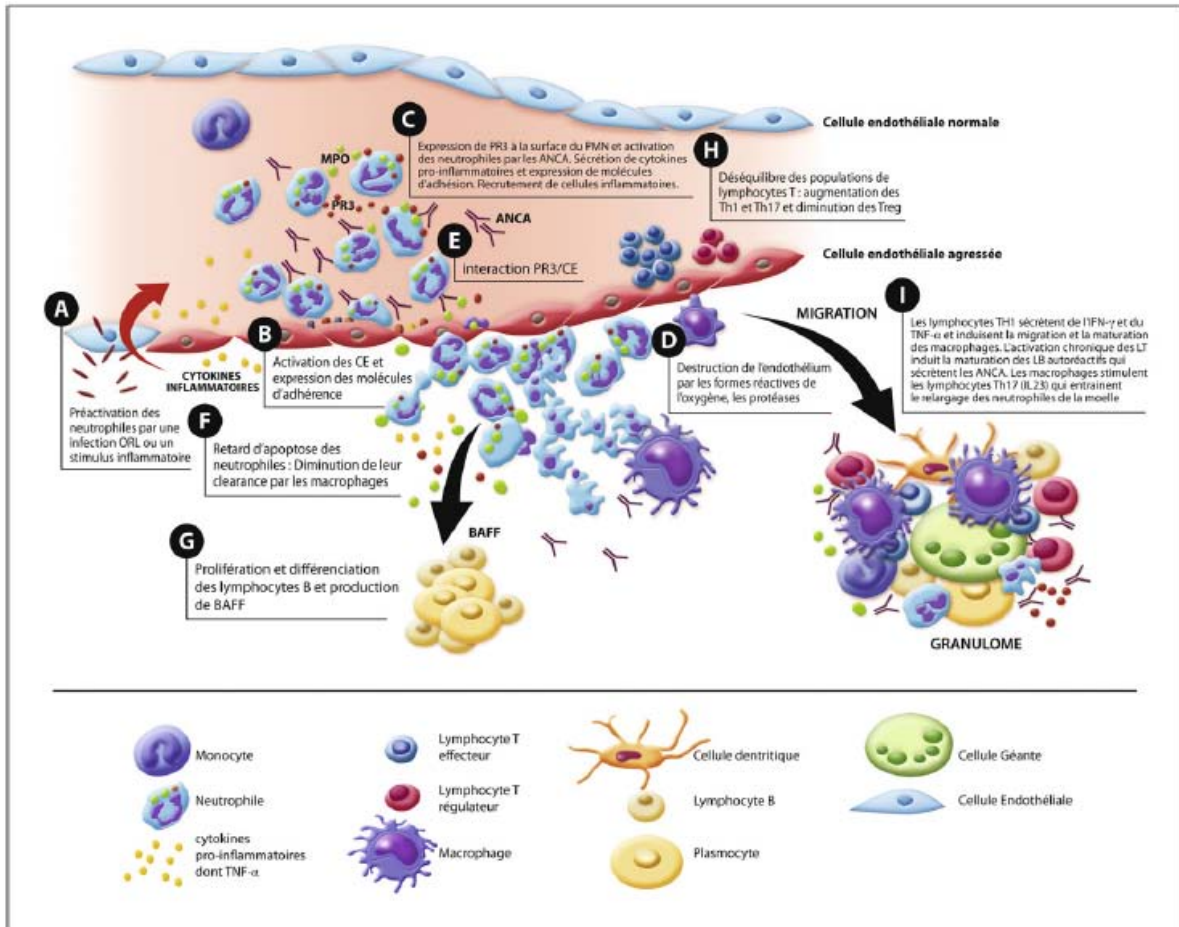


Figure 13 : Physiopathologie des vascularites à ANCA montrant les interactions entre les différents acteurs cellulaires [35].

d. Rôle de la génétique :

Bien que le risque de développer une vascularite ANCA positive chez les parents au premier degré d'un patient ayant une vascularite ANCA-positive soit relativement faible, un certain nombre de gènes candidats incluant HLA, PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) et CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) ont été identifiés dans cette pathologie, mais aussi un lien entre le déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine (allèles Z et S) et le risque de GPA.

Une récente étude d'association pangénomique (GWAS) de patients ayant une GPA ou une MPA a confirmé la contribution génétique à la pathogenèse de ces maladies. Considérant les vascularites ANCA-positives comme une seule entité et en incluant les patients atteints de PAM

et GPA, plusieurs associations significatives en pangénomique ont été trouvées avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et un polymorphisme à nucléotide simple (single nucleotide polymorphism) (SNPs) du locus SERPINA1 codant pour l' α 1-antitrypsine, un puissant inhibiteur de la PR3. Fait intéressant, les plus fortes associations génétiques ont été identifiées avec la spécificité antigénique, et non pas avec le tableau clinique des vascularites ANCA-positives. Les ANCA anti-PR3 étaient significativement associées à HLADP et aux gènes codant pour l' α 1-antitrypsine (SERPINA1) et PR3 (PRTN3). Un changement d'acide aminé (Val119Ile) ainsi qu'une insertion/délétion de 84 paires de bases au niveau d'un intron ont été identifiés dans 7 SNPs de PRTN3 comme cible du polymorphisme. Dans cette étude, les ANCA anti-MPO étaient significativement associés à HLA-DQ. Bien que ces résultats doivent être confirmés dans des études plus poussées, ils montrent non seulement que la PAM et GPA pourraient être considérées comme 2 entités cliniques distinctes, ce qui est effectivement le cas, mais surtout que la spécificité des ANCA pourrait séparer ces deux entités, probablement mieux que la distinction entre GPA et PAM sur la base des critères validés. Ainsi, cette étude suggère que l'auto-antigène PR3 pourrait être un acteur direct voire un élément inducteur dans la physiopathologie de la GPA [30, 32,35].

e. Rôle de l'environnement

Certains agents infectieux pourraient être à l'origine de la survenue d'une vascularite. Au cours de la GPA, le portage nasal du *Staphylococcus aureus* est associé à un risque accru de rechute [30,35].

2.2. Epidémiologie des vascularites à ANCA:

Les vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (Ou ANCA, pour *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) sont des maladies rares. Leur incidence annuelle est estimée entre 10 et 15 nouveaux cas/million d'habitants [11].

Les tableaux ci-dessous résument les principales études d'incidence et de prévalence publiées dans la littérature.

Tableau XIV : Incidence de la polyangéite granulomateuse à éosinophile [57]

Auteurs [réf]	Période de l'étude	Pays	Incidence annuelle
Kurland [12]	1976-1979	Etats-Unis	4/million d'habitants
Watts [13]	1988-1998	Espagne (Lugo) Norvège	0.9/million d'habitants 0.5/million d'habitants
Reinhold-Keller [14]	1998-2002	Allemagne	1/million d'habitants
Nesher [15]	1990-2002	Israël (jerusalem)	1.2/million d'habitants
Romero-Gomez [16]	1994-2010	Espagne (Marbella)	0.6/million d'habitants
Pamuk [17]	2004-2014	Turkey (northwestern)	0.8/million d'habitants

Tableau XV : Prévalence de la polyangéite granulomateuse à éosinophile [57]

Auteurs [réf]	Période de l'étude	Pays	Prévalence
Reinhold-Keller [18]	1994	Allemagne (Nord) Allemagne (Sud)	7/million d'habitants 2/million d'habitants
Haugeberg [19]	1996	Norvège	13/million d'habitants
Martin [20]	1999	Etats-Unis	1.8/million de patients non asthmatiques 64.4/million de patients asthmatiques
Mahr [21]	2000	France	10.7/million d'habitants

Tableau XVI : Incidence de la granulomateuse polyangéique

Auteurs [réf]	Période d'étude	Pays	Incidence
Watts [22]	1988-1998	Angleterre (Norwich) Espagne (Lugo)	10.6/million d'habitants 4.9/million d'habitants
Wu [23]	1997-2008	Taiwan	0.37/million d'habitants
Romero-Gomez [16]	1994-2010	Espagne (Marbella)	2.1/million d'habitants
Pamuk [24]	2004-2014	Turkey	4.8/million d'habitants

Tableau XVII : Prévalence de la polyangéite microscopique

Auteurs [réf]	Période d'étude	Pays	Prévalence
Mahr [21]	2000	France (Seine-St Denis)	25.1/million d'habitants
Mohammad [25]	1997-2002	Suède	94/million d'habitants
Nesher [26]	1990-2009	Israël (Jérusalem)	4.1/million d'habitants
Mohammad Hassan [27]	2002-2012	Iran (Khorasan)	0.6/million d'habitants

Il a été noté un gradient nord-sud avec des incidences et prévalences plus élevée dans les pays nordiques.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques concernant la prévalence des vascularites à ANCA ni à l'échelle nationale ni au niveau de l'Afrique.

2.3. Expressions cliniques des vascularites à ANCA

a. Manifestations communes

Les manifestations communes aux vascularites associées aux ANCA résultent essentiellement de l'atteinte inflammatoire vasculaire des différents organes. Leur fréquence respective diffère selon la vascularite considérée.

Les signes non spécifiques observés sont : l'altération de l'état général, la fièvre, les myalgies, les arthralgies d'horaire inflammatoire rarement des arthrites et parfois un syndrome inflammatoire inexpliqué. Ces symptômes peuvent précéder ou accompagner l'atteinte d'autres organes [8].

Une fièvre et un amaigrissement sont fréquents et parfois révélateurs.

Des arthralgies ou des arthrites sont volontiers inaugurales et migratrices. Elles atteignent les grosses et les petites articulations avec des synovites chez 10 à 20 % des patients. Les arthrites peuvent précéder les manifestations systémiques d'une GW ou d'une MPA et conduire à tort au diagnostic de polyarthrite rhumatoïde non destructrice d'autant que la présence de facteurs rhumatoïdes est souvent détectée. Une oligo- ou polyarthrite chronique inexpliquée doit donc faire rechercher les signes cardinaux de ces vascularites.

Une glomérulonéphrite extracapillaire traduit l'atteinte des capillaires glomérulaires et des artérioles inter-lobulaires dont la taille est inférieure à 70 µm. Elle se symbolise souvent par un tableau d'insuffisance rénale rapidement progressive qui peut conduire à la dialyse en peu de temps. Elle représente également une urgence thérapeutique, son pronostic étant étroitement corrélé à la rapidité d'instauration du traitement. Un guide clinique a été proposé pour le diagnostic et la détection de l'atteinte rénale au cours des vascularites à ANCA reposant sur :

- Signes cliniques d'atteinte rénale (hématurie, protéinurie, sédiment urinaire actif ;
- Recherche d'ANCA par IFI ;
- Histologie positive [39].

Les signes cutanés traduisent la vascularite et sont en rapport avec la taille des vaisseaux intéressés. Un purpura prédominant aux membres inférieurs ou des lésions urticariennes témoignent d'une angéite leucocytoclasique atteignant les capillaires et les veinules. Une vascularite nécrosante des artérioles et des artères du derme et hypoderme est moins fréquente et peut se manifester sous forme de nodules, de lésions nécrotiques, d'ulcération ou de livedo reticularis.

L'atteinte du système nerveux périphérique est fréquente. Une mononévrite multiplex est évocatrice mais une polyneuropathie sensitivomotrice ou sensitive pure n'est pas rare. La neuropathie est axonale et donc récupère souvent lentement, parfois en plus d'une année. Elle peut laisser des séquelles sensibles ou motrices invalidantes. L'atteinte du système nerveux central est beaucoup plus rare et résulte d'une atteinte des petits vaisseaux méningés ou exceptionnellement cérébraux.

L'atteinte musculaire est fréquente, à l'origine de myalgies, de déficit moteur ou d'augmentation des enzymes musculaires. Un infiltrat interstitiel musculaire de cellules mononucléées déborde parfois largement l'environnement vasculaire et peut refléter une myosite modérée surajoutée.

Les atteintes digestives sont redoutables par leur gravité. Des douleurs abdominales, des hémorragies ou des perforations peuvent ainsi témoigner d'une atteinte des vaisseaux mésentériques. Une pancréatite est également possible.

L'atteinte respiratoire est fréquente. Les voies aériennes supérieures sont souvent intéressées. La traduction clinique dépend beaucoup de la vascularite en cause. L'atteinte pulmonaire varie d'un infiltrat localisé à une hémorragie alvéolaire par capillarite alvéolaire qui peut s'exprimer sous forme d'une hémoptysie massive et mettre en jeu le pronostic vital.

Les petits vaisseaux des autres organes peuvent également être atteints mais avec une moindre fréquence [41].

b. Particularités des manifestations selon l'étiologie :

Tableau XVIII : Manifestations cliniques des vascularites à ANCA à partir de plus de 1600 observations issues de littérature [36]:

	GPA	MPA	EGPA
Atteinte ORL	80-90% Rhinorrhée chronique, crouteuse et sanglante, sinusite, ulcérations nasales ou buccopharyngées, perforation de la cloison nasale, affaissement de l'ensellure nasale, otite séreuse, perte d'audition, sténose sous glottique.	20-30% Ulcération buccale, épistaxis, sinusite.	50-80% Rhinite allergique, polypose nasale, sinusite, perte d'audition.
Atteinte pulmonaire	50-80% Infiltrat, nodules volontiers excavés, hémorragie alvéolaire.	20-60% Infiltrat, hémorragie alvéolaire, épanchement pleural	96-100% Asthme Infiltrat fugace, pleurésie, hémorragie alvéolaire
Atteinte rénale	50-80% Glomérulonéphrite extracapillaire, rares granulomes.	90-100% Glomérulonéphrite extracapillaire	15-40% Glomérulonéphrite extracapillaire
Atteinte cardiaque	10-20% Péricardite, valvulopathie, infarctus	10-20% Péricardite	20-45% Cardiomyopathie spécifique, péricardite.
Atteinte de SNP	10-50% Multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice.	15-60% Multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice	70% Multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice
Atteinte du SNP	10% Atteinte de paires craniennes, masse, pachyméningite	10% Atteinte ischémique encéphalique	15% Atteinte du système nerveux central
Atteinte articulaire	50-80% Arthralgies, arthrites	30-70% Arthralgies, arthrites	25-60% Arthralgies, arthrites
Atteinte cutanée	30-60% Purpura, ulcérations, nodules granulomateux sous cutanés	40-70% Purpura, papules, ulcérations	50-80% Purpura, papules, ulcérations
Atteinte oculaire	30-60% Sclérite, épisclérite, uvéite, pseudotumeur granulomateuse rétro-orbitaire	20-30% Sclérite, épisclérite, uvéite	10% Sclérite, épisclérite, uvéite

2.4. Apport de l'immunologie :

La découverte des ANCA remonte à 1982 par DAVIES qui a mis en évidence la présence d'AC dirigés contre le cytoplasme des PNN chez des malades ayant des glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes. Les ANCA sont des auto-AC dirigés contre les Antigènes des PNN et des monocytes. Ils sont responsables de l'activation des neutrophiles. Ces dernières jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie des vascularites à ANCA positifs. Ils sont à la fois des cibles des réactions auto-immunes, des cellules immuno-modulatrices et des cellules effectrices de la destruction de l'endothélium.

a. Cibles antigéniques des ANCA :

Plusieurs arguments convergent pour reconnaître l'implication des ANCA dans la pathogénie des vascularites qui leur sont associées et leur participation à la constitution des lésions tissulaires. Les ANCA sont des auto-AC dirigés contre des granules azurophiles des polynucléaires et des lysosomes des monocytes. Seuls les ANCA reconnaissant la protéinase 3 (ANCA anti-PR3) ou la myéloperoxydase (ANCA anti-MPO) ont une pertinence clinique. Ainsi, les ANCA reconnaissant la lactoferrine, la cathepsine G, l'élastase, la BPI (Bactericidal Permeability Increasing), le lysozyme ou d'autres cibles antigéniques n'ont pas de signification clinique [36].

Tableau XIX : Principales cibles antigéniques des ANCA [37]

Granule I	Granules II	Granules gélatinase	Surface cellulaire
PR3	PR3		CD177/ PR3
MPO			
Lysozyme	Lysozyme	lysozyme	
BPI			
Cathepsine G			
Elastase			
Azurocidine	Lactoferrine		
Lamp2			Lamp2

b. Détection des ANCA :

b.1. Immunofluorescence indirecte (IFI)

L'IFI constitue la méthode de référence pour la mise en évidence des ANCA. Le substrat de cette réaction est un frottis ou une cyto-centrifugation de PNN humains sains de groupe sanguin O fixés avec de l'alcool éthylique (96–99 %), un mélange formol-acétone ou du méthanol à 4°C pendant cinq minutes. Certains auteurs ont proposé de substituer les PNN par des lignées cellulaires issues de leucémies myéloïdes chroniques, mais cette pratique ne s'est pas généralisée [37].

• Classes et sous-classes

Les ANCA sont des immunoglobulines de classe IgG essentiellement (IgG1 et IgG4) et ce sont elles qui sont recherchées en routine. La spécificité et la classe des ANCA varient également en fonction de l'histoire de la maladie avec une prédominance d'IgM au début de la maladie et la présence d'IgG3 lors des rechutes. Il a été décrit dans de rares cas des ANCA de type IgM lors d'hémorragies pulmonaires et de type IgA dans les vascularites du purpura rhumatoïde [38].

• Aspects des ANCA à l'IFI

Après fixation à l'éthanol, deux types de fluorescence peuvent être observés, l'un cytoplasmique dit c-ANCA et l'autre périnucléaire appelé p-ANCA.

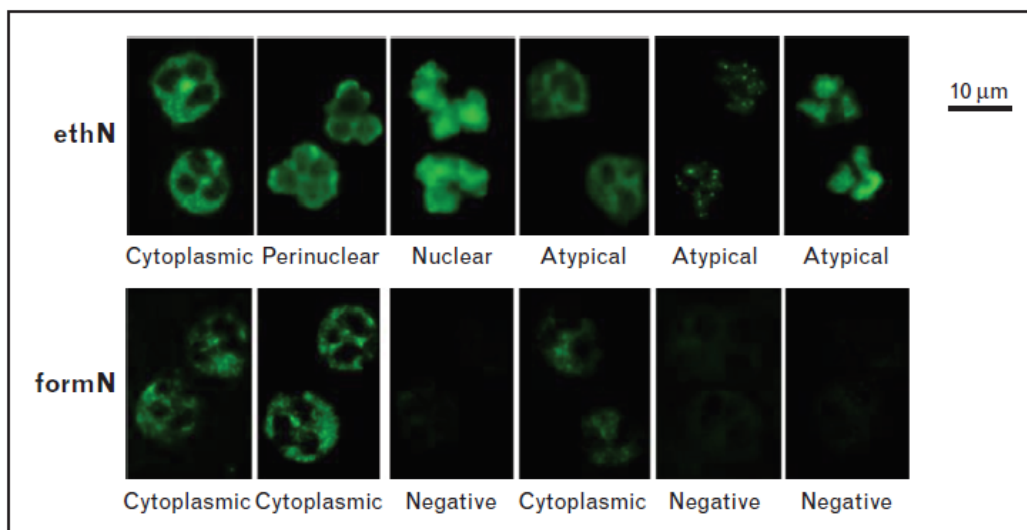


Figure 14 : Immunofluorescence indirecte sur PNN fixés à l'éthanol ou au formol-acétone [39]

Le premier aspect est défini par une fluorescence diffuse et finement granuleuse du cytoplasme avec accentuation entre les lobes du noyau (Figure-....). Très souvent, il s'agit d'auto-AC anti-PR3 révélateurs d'une granulomatose de Wegener. Il est à noter que les auto-AC anti-cytosquelette (actine, vimentine), anti-ribosome et anti-endosome peuvent donner une fluorescence cytoplasmique grossièrement granuleuse ou homogène sans anti-PR3. On parle alors de c-ANCA « atypiques ».

Le second aspect, p-ANCA, est caractérisé par une fluorescence autour du noyau, cet aspect est la conséquence d'un artefact de répartition des antigènes fortement cationiques dont la MPO au moment de la fixation par l'éthanol des PNN vers des zones anioniques, telles que le noyau. Cependant, d'autres auto-AC peuvent donner un aspect voisin de celui des p-ANCA. Cela impose donc de poursuivre la caractérisation des p-ANCA en utilisant, d'une part, des cellules HEp-2 et, d'autre part, des PNN fixés par une solution de formol-acétone.

Tableau XX : Différents aspects de fluorescence des ANCA en fonction de l'agent de fixation utilisé [37,40]

	Ethanol	Formol-acétone	Méthanol
c-ANCA	Cytoplasmique	Cytoplasmique	Cytoplasmique
p-ANCA	Périnucléaire	Cytoplasmique	Cytoplasmique ou négatif
a-ANCA	Périnucléaire	Atypique ou négatif	Périnucléaire

En effet, la fixation par le formol-acétone présente l'avantage de ne pas modifier la répartition des granules du PNN. Dans ce cas, une fluorescence cytoplasmique est retrouvée si la cible est un Ag granulaire, ce qui permet de définir les p-ANCA « typiques ». Les AAN à renforcement périphérique devront être exclus en réalisant en parallèle la recherche d'AAN sur cellules HEp-2. Enfin, si la fluorescence reste périnucléaire, en l'absence d'AAN, l'aspect est alors noté a-ANCA.

L'IFI permet une étude semi-quantitative de ces AC, le seuil de positivité est de 1/20.

- Faux positifs et faux négatifs :

Plusieurs facteurs peuvent concourir à rendre un résultat d'ANCA faussement positif ou faussement négatif. Dans le cas d'une sérologie faussement négative, il peut s'agir d'une erreur d'antiglobuline, parce que certains ANCA sont exclusivement de classe IgM et peuvent échapper à une antiglobuline spécifique des IgG. Il peut également s'agir d'une erreur de dilution : la réaction est négative au 1/10 mais positive au 1/1000 (c'est ce qu'on appelle le « phénomène de prozone »). Il peut s'agir d'une erreur de manipulation, parce que certains Ag sont détruits suite à la dessiccation des cellules par exemple [38].

Dans d'autres cas, la sérologie peut être faussement positive. Cela s'observe lorsque les sérums sont préalablement inactivés par la chaleur [38].

Une grande difficulté d'interprétation de l'IFI est due également à la présence ANA dont certains sont spécifiques des polynucléaires humains (GS-ANA) pour Granulocyte Specific AntiNuclear Antibodies. Ces ANA peuvent donner une image tout à fait semblable au p-ANCA typique. C'est pour cela qu'il faut toujours, en présence d'une image p-ANCA, rechercher les ANA sur cellules HEp-2. Certains ANA cependant, donnent des images caractéristiques et tout à fait différentes des ANCA : c'est le cas des anti-centromères, des ANA avec grains multiples (dots nucléaires) et des anti-ribosomes.

La présence d'AC anti-ribosomes (P0, P1, P2) peut donner un aspect c-ANCA atypique. Ces anticorps marquent de façon homogène le cytoplasme des polynucléaires, mais également le cytoplasme des lymphocytes.

Les anticorps anti-muscle lisse donnent également une fluorescence cytoplasmique, mais moins intense.

Enfin, les sérums hyper-gamma-globulinémiques peuvent marquer de façon homogène le cytoplasme des polynucléaires [40].

b.2. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Elisa):

En 1987 Rasmussen et al ont démontré la localisation des antigènes associés aux ANCA au niveau de la fraction α des neutrophiles [41].

Pour les anti-PR3, la zone de reconnaissance des Ac est située à proximité du site enzymatique. Ce qui se traduit par une inhibition de l'activité enzymatique de la PR3 et une inhibition de la dégradation de la protéine par son inhibiteur : l' α 1-antitrypsine. D'autres épitopes ont été mis en évidence, avec une reconnaissance de la proséquence de PR3, ce qui signifie que les ANCA peuvent également reconnaître une forme immature de la PR3. Enfin, la conformation tridimensionnelle de la PR3, imposée par les quatre ponts disulfures et, à un moindre degré, par la glycosylation d'un résidu asparagine, apparaît particulièrement importante pour sa reconnaissance par les ANCA. En conséquence, il est préférable d'utiliser comme source antigénique des protéines purifiées plutôt que des protéines recombinantes sources de faux négatifs [42].

Concernant la MPO, il a été montré que l'effet inhibiteur des auto-Ac anti-MPO sur la génération des oxydants chlorés bactéricides est peu important. Cette observation suggère que l'épitope reconnu par les auto-Ac est distinct du site enzymatique. Les épitopes reconnus sont là aussi multiples et pour certains conformationnels [42].

En pratique, la combinaison de l'IFI avec un test Elisa spécifique de PR3 et de MPO permet d'obtenir des résultats plus fiables et de préciser le diagnostic.

b.3. Autres tests

- Immunoprécipitation, cytofluorométrie, Dot blot

L'Elisa demeure la technique la plus répandue pour rechercher les anti-PR3 et les anti-MPO. Cependant, d'autres techniques qui possèdent toutes des avantages mais également des inconvénients existent.

Des techniques d'immunoprécipitation et de capture ont été développées pour la recherche des anti-PR3. Ces tests s'appuient sur l'utilisation d'un Ac murin anti-PR3 dont la

reconnaissance se fait sur un épitope non reconnu par les auto-Ac. Cette astuce permet alors de présenter tous les épitopes aux auto-Ac, ce qui se traduit par une meilleure corrélation avec l'activité clinique, mais en contrepartie ces techniques sont plus longues à mettre en œuvre.

La fixation de l'Ac à l'Ag présenté par des particules de latex et mesuré par cytofluorométrie, au moyen de la technologie Luminex TM, présente également de nombreux avantages : la fiabilité, la reproductibilité, l'automatisation et une bonne corrélation avec les résultats Elisa. La seule limitation pour cette technique concerne le mode de fixation chimique de l'Ag sur son support qui pourrait conduire au masquage de certains épitopes voire à la dénaturation partielle de la protéine.

Enfin, le Dot blot, ou immunoblot, qui est une technique rapide et peu onéreuse, peut être retenu pour un diagnostic d'urgence au « coup par coup » [99], il permet une étude qualitative par la recherche des cibles antigéniques sans les quantifier. Cependant, du fait d'un défaut de sensibilité du Dot blot, il est préférable de confirmer un résultat négatif par un test Elisa plus sensible.

L'aspect c-ANCA est principalement associé avec des anti-PR3, mais les anti-BPI peuvent également donner cet aspect.

Pour les p-ANCA « typiques » il s'agit principalement d'anti-MPO. Alors que les anti-LF, anti-élastase, anti-CG, antiglucuronidase et autres sont le plus souvent associés à un aspect a-ANCA.

c. Autres autoantigènes

Devant une IFI positive sans anti-PR3 ni anti-MPO, les autres Ag reconnus par les ANCA peuvent être recherchés. Ainsi l'élastase, une sérine protéase proche de la PR3, la CG, une protéase neutre, la BPI, une protéine cationique antimicrobienne, la LF et le lysozyme sont rencontrés dans les granules spécifiques des polynucléaires neutrophiles et non dans les granules azurophiles (à la différence des autres auto-Ag). Les défensines, l'azurocidine, la β -glucuronidase et l' α -énolase constituent les dernières cibles antigéniques connues des ANCA à ce jour. Ces cibles peuvent être recherchées, soit par immunoblot, soit par Elisa.

2.5. Prise en charge thérapeutique :

Le traitement des vascularites a également bénéficié de la découverte des ANCA. Durant plusieurs décennies, les corticoïdes et les immunosuppresseurs ont été largement employés avec efficacité mais souvent au prix d'effets secondaires, notamment infectieux ou néoplasiques. L'individualisation d'un groupe de vascularites réunies par un mécanisme unique ou prédominant a permis d'envisager d'autres approches thérapeutiques, centrées sur la modulation de mécanismes pathogéniques bien identifiés. C'est ainsi que les immunoglobulines par voie intraveineuse ont été proposées avec succès, leur action reposant sur la neutralisation des ANCA. Plus récemment, le traitement des vascularites ANCA positives a fait appel au rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 qui cible la lignée lymphocytaire B produisant les ANCA [2].

II. Discussion des résultats :

1. Données sociodémographiques :

1.1. Age :

L'âge moyen de survenu des vascularites à ANCA est compris entre 30 et 50 ans dans la GPA dans les séries de Terrier et Alexander [22, 43], dans l'EGPA dans la série de François Lots [44] et supérieur à 50 ans dans la PAM [42]. Chez les patients de notre série, il est de 37.93 ans, il rejoint celui de la littérature, série de Goitybell 40 ans (1 à 75 ans) [45].

1.2. Sexe :

Au cours de la GPA, les différentes séries notent l'absence de prédominance de sexe contrairement à l'EGPA et la MPA où on observe une prédominance masculine [22, 46, 47].

Dans la série de Goitybell Martínez [106] on note une prédominance féminine dans 73% des patients ce qui rejoint nos résultats où la prédominance féminine est estimée à 69%, avec un sexe ratio de 0.4 (tableau-XXI).

Tableau XXI : Comparaison du sex-ratio au cours des vascularites à ANCA selon les séries [8]

	EGPA		PAM		VAA
	Guillvin 1986	Haas 1991	Guillvin 1999	Lauque 2000	Notre série
Nombre de cas	43	16	85	29	75
Sexe ratio	1.4	3.3	1.6	0.7	0.4

2. Données cliniques :

2.1. ANCA et interactions médicamenteuses :

Plusieurs médicaments, essentiellement l'hydralazine et les antithyroïdiens de synthèse, peuvent être associés à la production d'ANCA et rarement à de véritables vascularites à ANCA. Parmi les antithyroïdiens de synthèse, le propylthio-uracile a été le plus impliqué et le mieux documenté [48]. Le benzylthiouracile, ayant des similitudes chimiques avec le propylthio-uracile, a été incriminé récemment dans plusieurs cas de vascularites.

Les séries de la littérature décrivant l'association des ANCA à la prise des ATS, après une durée moyenne de 25 mois, notent la fréquence de l'atteinte rénale en rapport probablement avec la présence d'anticorps anti-MPO détectés chez tous les patients. Dans notre série, un des 2 patients suivant un traitement par benzylthiouracile, a développé une néphropathie sans association avec les anti-MPO (tableau-XXII).

Tableau XXII : Caractéristiques cliniques et immunologique des patients sous BTU ayant des ANCA positifs [49]

Auteurs	Sexe /âge	Durée de traitement BTU (mois)	sympyomes	Les cibles d'ANCA
Kaaroud et al.	F/28	24	AEG, arthralgies, néphropathie	Anti-MPO
Tieulie et al.	M/70	36	AEG, néphropathie	Anti-MPO
Braham et al.	F/36	36	AEG, néphropathie	Anti-MPO
Jarraya et al.	F/22	12	AEG, néphropathie	Anti-MPO
Notre série	M/48	24	Purpura vasculaire, néphropathie, polyarthrite	Négative
	F/65	18	AEG, polyarthrite	Anti-MPO

Le mécanisme des vascularites induites par les ATS est mal élucidé. Certains auteurs incriminent les métabolites des ATS. En effet, au cours du traitement, le polynucléaire libère une quantité importante de MPO pouvant se lier à l'un des métabolites de l'ATS pour le transformer en radical libre qui serait responsable des lésions vasculaires. D'autres suggèrent que les anticorps antithyroglobuline ou antithyropéroxydase auraient une réactivité croisée avec la MPO, ce qui aboutit à l'apparition des ANCA qui seraient responsables de nécrose tissulaire et de lésions vasculaires par protéolyse des membranes basales [49,50].

Guilpain⁵¹ suggère que plusieurs phénomènes successifs pourraient conduire à l'apparition d'Ac anti-MPO pathogènes après prise de PTU. Ce dernier est capable de lier la MPO et d'en modifier la conformation. Il pourrait ainsi améliorer l'accessibilité à certains épitopes de la MPO. De plus, le PTU peut s'accumuler dans les PNN et se transformer en forme réactive immunogène sous l'effet d'une oxydation médiée par la MPO après l'apparition d'Ac anti-MPO. Ce phénomène correspond à une restriction de spécificité des Ac qui pourrait conduire au développement de la vascularite sous PTU [51]. En effet, les malades traités par PTU n'ayant pas

développé de vascularite ont des Ac anti-MPO polyclonaux dirigés contre plusieurs épitopes situés sur la chaîne lourde de la MPO, tandis que ceux ayant une vascularite ont des Ac anti-MPO dirigés contre un seul des épitopes situés sur la chaîne lourde de la MPO. Ainsi, une rupture de tolérance vis-à-vis de l'antigène MPO pourrait, dans un premier temps, survenir après prise de PTU, et ce n'est que dans un second temps qu'apparaîtrait une fraction pathogène de ces auto-Ac.

La possibilité de survenue d'une vascularite à ANCA chez les patients traités par les ATS et la gravité potentielle de ces vascularites, justifient une surveillance régulière (dosage des ANCA et de la créatinémie, recherche d'une hématurie et d'une protéinurie devant toute manifestation systémique apparaissant en cours de traitement) et posent le problème du maintien au long court des ATS dans les hyperthyroïdies [50].

2.2. Rôle du tabagisme :

Les expositions environnementales professionnelles et non professionnelles pourraient influencer la survenue des vascularites associées aux ANCA (VAA) et modifier leur présentation clinico-biologique. Parmi ces facteurs, le tabagisme pourrait avoir un impact sur les caractéristiques physiopathogéniques des vascularites, notamment, la GPA, la PAM et l'EGPA [52].

Dans notre série, nous avons relevé la notion de tabagisme chez 6 patients dont les manifestations cliniques étaient variées sans qu'on puisse déterminer le type de vascularite potentiellement liée à l'exposition tabagique.

2.3. Expression clinique des vascularites :

a. Manifestations générales :

La fréquence de l'atteinte générale, observée dans 60% des cas de notre série, rejoint celle de la littérature (tableau-XXIII).

Tableau XXIII : Comparaison de la fréquence des manifestations générales au cours des vascularites à ANCA selon les différentes séries de la littérature

Type de vascularite / Séries	GPA [22]		EGPA [44]			MPA [42]		VAA	
	Guillevin 1997	Abdou 2002	Abu-shakra (1994)	Guillevin (1999)	Della Rossa (2002)	Serra (1984)	Guillevin (1999)	Lauque (2000)	Notre série
Fréquence des manifestations générales	44%	33%	100%	70%	79%	79%	73%	62%	60%

b. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale représente la manifestation clinique la plus fréquente et la plus redoutable au cours des VAA du fait de son pronostic sévère, et réalise souvent un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive comportant la triade : protéinurie, hématurie et insuffisance rénale rapidement progressive. Au moment du diagnostic, l'atteinte rénale est le plus souvent sévère. Selon les séries, entre 10 et 50% des patients nécessitent une prise en charge immédiate en dialyse. Parfois, le tableau clinique est plus discret, caractérisé par l'association d'une protéinurie à une micro-hématurie [8].

Tableau XXIV : Comparaison de la fréquence de l'atteinte rénale au cours des VAA entre les différentes séries de la littérature

Polyangéite microscopique (MPA) [42,53]							
Séries	Serra (1984)	Savage (1985)	D'Agati (1986)	Adu (1987)	Guillevin (1999)	Lauque (2000)	Sada (2014)
Fréquences	100	100	100	100	79	97	91

Polyangéite granulomateuse (GPA) [53,54]									
Séries	Guillev in 1997	Langfor d 1999	Aasaro d 2000	Reinhold -Keller 2000	De Groot 2001	Abdo u 2002	Oliveir a 2005	Es-qalli 2012	Sada 2014
Fréquences	74	55	100	54	38	38	60	45	63.6

Polyangéite granulomateuse à éosinophile (EGPA) [55,56]								
Séries	Chumbley (1977)	R.Litt. (1984)	Guillevain (1986)	Haas (1991)	Solans (2001)	Della Rossa (2002)	Keogh (2003)	Sinico (2005)
Fréquences	20	42	16	31	12	21	25	51.4

L'atteinte rénale est plus observée au cours de la MPA avec une fréquence allant de 79 à 100 %, alors qu'elle est moins marquée au cours de l'EGPA (12 à 51.4 %)

Tableau XXV : Comparaison des manifestations associées à l'atteinte rénale entre la série de Fès et notre série:

Séries	Série de Fès (%)	Notre série (%)	
Manifestations rénales	Sd œdémateux	46.6	42
	Hématurie	100	20
	Protéinurie	100	53
	Diurèse :		
	Conservée	63.3	17
	Oligurie	30	30
Anurie	6.7	5	

Dans la série de Fès, tous les patients avaient une protéinurie avec hématurie alors que dans notre série seulement 53% des patients ayant une atteinte rénale, présentaient une protéinurie à la BU et 20% avaient une hématurie.

Tableau XXVI : Comparaison du taux de la créatininémie et de la protéinurie de 24h selon les séries nationales [8]

Séries	Insuffisance rénale (%)	Créatininémie (mg/l)	Protéinurie (g/24h)
Casablanca (2009)	100	60	-
Fès (2012)	100	72.4 ± 49,16	1.8 ± 1.15
Marrakech (2012)	90	73 ± 46,8	3 ± 1.9
Notre série	66.6	36,97	2.4 ± 1.4

Dans notre série, l'atteinte rénale était la plus fréquente et représentait 52% des manifestations cliniques avec une créatininémie moyenne de 36.97 mg/l et une protéinurie de 24h positive chez 35 patients et d'une moyenne de 2.4 ± 1.4 g/24h, rejoignant ainsi les résultats nationaux. L'insuffisance rénale observée chez tous les patients des autres séries alors qu'elle n'est observée que dans 66% des cas de notre série (tableau-XXVI).

Tableau XXVII: Comparaison de la fréquence des cibles antigéniques des ANCA au cours de l'atteinte rénale selon les séries de la littérature

Séries		Vizjak. A (2003) Ljubljana [57]	Khalid (2012) Fès [8]	L.Quintana (2014) [58]		Notre série
				Barcelone	Cambridge	
Les cibles des ANCA	MPO	54.8	38.9	72	50	53
	PR3	40.7	63.1	22	43	6

Selon les données de la littérature, la cible anti-MPO est la plus incriminée dans le développement des lésions de glomérulonéphrite, ce qui concorde avec nos résultats où la cible anti-MPO est la plus observée au cours de l'atteinte rénale, avec une fréquence de 53% des cas, rejoignant ainsi les séries de Vizjak⁵⁷ et Quintana⁵⁸.

La biopsie rénale a une grande valeur diagnostique ainsi que pronostique, objectivant une glomérulonéphrite nécrisante, focale, accompagnée de croissants. En immunofluorescence, les dépôts immuns sont absents ou en faible abondance principalement de type C3, et IgG. Ces lésions glomérulaires sont retrouvées dans les différentes formes de vascularite rénale associée aux ANCA. Elles peuvent être accompagnées d'une angéite nécrisante des artérioles ou des

artères interlobulaires et être associées à des lésions tubulointerstitielles comportant nécrose tubulaire, œdème et infiltrat cellulaire inflammatoire [59].

Tableau XXVIII : Comparaison des caractéristiques histopathologiques des lésions rénales entre la série de Fès et notre série

Séries		Akli K. [8]	Notre série
Caractéristiques des biopsies rénales	Prolifération extracapillaire	93,3%	56 %
	Prolifération endocapillaire	60%	30%
	Glomérules scléreux	35,2%	25%
	Atteinte vasculaire	83,3%	46%
	Atteinte tubulo-interstitielle	93.3%	58%
	Glomérulonéphrite membrano-proliférative	6.7%	10%

L'atteinte tubulo-interstitielle, la prolifération extracapillaire et l'atteinte vasculaire sont observées avec une fréquence très élevée dans la série de Fes, comparativement à notre série où ces trois types de lésions étaient retrouvées chez environ la moitié des patients. Cependant,

En 2010, Berden⁶⁰ et al ont proposé une classification histopathologique séparant les biopsies rénales en 4 classes :

- Forme Focale (focal) : $\geq 50\%$ de glomérules normaux ;
- Forme à croissant (crescentic) : $\geq 50\%$ de glomérules avec croissants ;
- Forme mixte (mixed) : $<50\%$ normaux, $<50\%$ avec croissants, $<50\%$ scléreux ;
- Forme scléreuse : $\geq 50\%$ de glomérules avec sclérose globale [60].

Chacune des quatre catégories était associée à un pronostic rénal différent, soulignant l'intérêt clinique et pronostique de cette classification. C'est ainsi que les formes focales ou à croissants ont un bon pronostic rénal avec amélioration du DFG estimé, alors que les formes mixtes ou scléreuses ont après 5 ans de suivi, une perte du DFG estimé respectivement à 9,5 ($\pm 11,6$) et 14,6 ($\pm 12,1$) mL/mn/1,73 m² [42]. Cette classification a été étudiée et validée par plusieurs études multicentriques qui ont confirmé sa valeur prédictive, en association avec le sérotype des ANCA, dans l'établissement du pronostic rénal [58],

Nous n'avons pas pu appliquer cette classification à nos patients vu le manque de quelque données histologiques.

c. Atteinte rhumatologique :

L'atteinte ostéo-articulaire au cours des vascularites à anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles est très fréquente, dominée par les arthralgies d'horaire inflammatoire et précède parfois d'autres symptômes plus spécifiques et/ou évocateurs des vascularites à ANCA. La négativité du bilan initial doit faire rechercher d'autres manifestations cliniques notamment rénales et respiratoires qui permettront, en association avec la positivité des ANCA et une preuve histologique, d'orienter le diagnostic vers une vascularite pauci-immune.

Dans notre série l'atteinte rhumatologique représente 48% de l'ensemble des atteintes cliniques avec prédominance des arthralgies inflammatoires chroniques, rejoignant ainsi les données de la littérature [61]

Tableau XXIX : Comparaison des manifestations rhumatologiques entre la série de Jaziri (Tunisie) et notre série

Séries		Jaziri (2015) [61]	Notre série
Fréquence de l'atteinte rhumatologique	Arthralgie inflammatoire chronique	21	45.3
	Arthrite aiguë	6	2

d. Atteinte digestive :

L'atteinte du tractus digestif est assez fréquente et représente un facteur de mauvais pronostic. Elle est plus observée au cours de l'EGPA que dans les autres VAA (Tableau). Des formes d'EGPA en apparence limitées au tube digestif ont été rapportées (44). Les symptômes les plus fréquents sont les douleurs abdominales (30 à 60 % des patients) et à un moindre degré les nausées, les vomissements et la diarrhée, ce qui rejoint nos résultats où l'atteinte digestive représente 39% des autres manifestations avec la prédominance des douleurs abdominales (83%). Anatomiquement, les lésions de vascularite nécrosante sont les plus fréquentes mais dans la majorité des cas aucune lésion spécifique de vascularite ne peut être mise en évidence et les douleurs disparaissent avec le traitement. La survenue d'hémorragies et/ou de perforations intestinales, la persistance de douleurs abdominales intenses malgré le traitement et un amaigrissement lié à l'atteinte digestive > 20 % du poids corporel sont des éléments cliniques de mauvais pronostic. Elles représentent une des principales causes de mortalité des vascularites digestives.

Tableau XXX : Fréquence de l'atteinte digestive selon les séries de la littérature :

Séries	MPA [42]			EGPA [44,62]				GPA [56]	Notre série
	Serra (1984)	Adu (1987)	Lauque (2000)	Keogh (2003)	Sinico (2005)	Sablé (2005)	Dennert (2010)	Pagnoux (2008)	
Fréquence	51	56	3	31	21	32	30	< 10	39

Les lésions pancréatiques sont très rares au cours des VAA, seulement 13 cas ont été décrits dans la littérature entre 1990 et 2016 [39]. Dans notre série, l'atteinte pancréatique est notée dans 2 cas (tableau-XXXI).

Tableau XXXI : Caractéristiques cliniques et immunologiques des cas d'atteinte pancréatique au cours des VAA selon les séries de la littérature [39]

Auteurs	Année	Age / sexe	Symptômes	Atteintes extra-digestives	spécificités des ANCA	Pathologies associées
O'Neil	1992	44 ans / M	ictère	Rénale/ ORL	-	GPA
Berney	1997	32 ans /M	Epigastralgies	Rénale	PR3	MPA
Matsubayashi	2001	65 ans / M	Douleur de l'HCG	Rénale/ pulmonaire/ splénique	PR3	GPA
Christl	2004	55 ans / F	Douleur abdominale / amaigrissement	Rénale	PR3	GPA
Iwasa	2005	84 ans / F	Hématurie / fièvre	Rénale/ pulmonaire	MPO	MPA
Haraguchi	2005	84 ans / F	Fièvre	Rénale/ pulmonaire	MPO	MPA
Joshi-pura	2007	47 ans / M	Epigastralgies	ORL	PR3	GPA
Abu-Hilal	2008	20 ans / F	Nausées/ épigastralgies	Rénale/ pulmonaire/ cutanée	PR3	GPA
Chawla	2011	60 ans / F	Nausées/ épigastralgies	Rénale/ pulmonaire/ cardiaque	PR3	GPA
Valerieva	2013	62 ans / F	Epigastralgies	-	PR3	GPA
Iida	2015	72 ans / M	Perte de poids	Rénale/ pulmonaire	MPO	MPA
Notre série	2015	31 ans / M	Douleur abdominale/	Rénale/ ORL/ rhumatologique/ cardiaque/ cutanée	-	LED
	2015	27 ans / F	Douleur abdominale/ fièvre/ AEG	Rénale/ rhumatologique/ neurologique/ cutanée	-	LED

e. Atteinte pleuro-pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est une composante majeure des vascularites à ANCA ; décrite dans 99–100% des cas de l'EGPA [44], 50–75% des cas de GPA [22] et 30–55% des cas de la MPA [42]. Elle a des significations diverses, il peut s'agir d'hémorragies alvéolaires, de granulomatose nécrosante, de pneumonie organisée ou d'infiltrats à éosinophiles.

L'atteinte interstitielle est la plus fréquente et la plus décrite dans la littérature. Cette association ne semble pas être fortuite vu sa prévalence élevée (tableau). L'explication physiopathologique non clairement élucidée, repose sur 3 hypothèses majeures résumées par Kagiya et al [63]:

Tout d'abord, des épisodes répétés d'hémorragie alvéolaire due aux capillarites pulmonaires pourrait être la cause [64]. Schnabel et al ont rapporté que le saignement alvéolaire subclinique était, en effet, une conclusion commune dans les AAV [65].

Deuxièmement, MPO- ANCA peut jouer un rôle direct dans la pathogenèse de la fibrose pulmonaire. Guilpain et al ont suggéré que le stress oxydatif, en particulier la production de l'acide hypochloreux (HOCl) par l'interaction de MPO avec des anticorps anti-MPO, pourrait déclencher le processus fibrotique [66].

En troisième lieu, dans la mesure où la fibrose pulmonaire se manifeste cliniquement au moment du diagnostic chez la majorité des patients, la fibrose interstitielle peut induire les AAV [67]. A savoir, les ANCA peuvent être produites à la suite de la destruction des cellules neutrophiles pendant le processus d'inflammation chronique. En outre, l'exposition à la fumée du tabac peut jouer un rôle initiateur dans la physiopathologie de la maladie en activant les cellules épithéliales et en stimulant l'expression MPO. Churg a suggéré que l'exposition aiguë à la fumée de cigarette conduit à l'activation des macrophages et des neutrophiles de recrutement, conduisant à la dégradation de l'élastine et du collagène, ce qui entraîne la destruction accélérée de la matrice et l'emphysème [68].

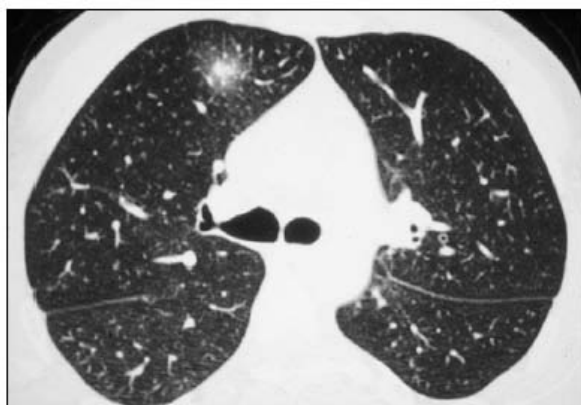


Figure 15 : [80] : 1) Nodule entouré d'un halo de verre dépoli traduisant une hémorragie périnodulaire

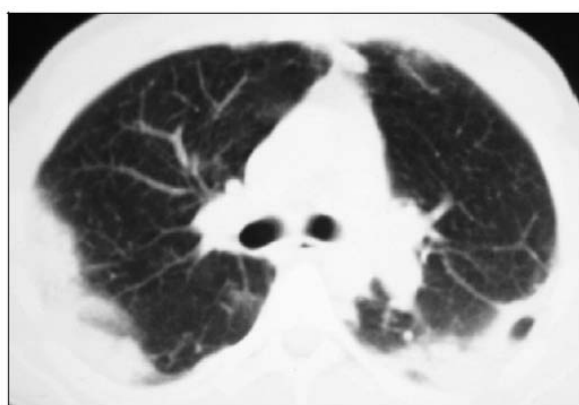


Figure 15 : [80] : 2) Opacités alvéolaires bilatérales, symétriques et sous pleurales. Ici l'aspect est le même que dans la pneumonie chronique à éosinophiles

Tableau XXXII : Fréquence de la fibrose interstitielle et des cibles antigéniques associées selon les séries de la littérature [69]

Pays	Année	Nbre de cas	Nbre de cas de Pneumopathie interstitielle	Cibles antigéniques des ANCA	
				MPO	PR3
Japon	1995	46	20	20	0
	2004	43	31	31	0
	2013	61	61	9	0
	2014	156	61	60	3
	2015	1147	301	291	20
	2015	504	504	35	30
Royaume uni	2011	510	14	14	0
Grèce	2010	33	13	9	0
Argentine	2015	28	9	12	0
France	2008	517	12	6	1
	2009	17	17	43	2
	2014	49	49	43	2
Notre série	2016	20	10	1	1

Une étude faite en Tunisie entre 2004 et 2007, analysant le profil clinique et immunologique des patients ayant des ANCA avec atteinte pulmonaire a montré les faits suivants :

24 % des patients avaient une vascularite ; contre 12 % ayant une connectivite et 40 % ayant une pathologie inflammatoire pulmonaire chronique, et 19 % avaient une pathologie infectieuse. Le profil immunologique était dominé par l'aspect p-ANCA avec une spécificité antigénique BPI dans 17 cas, MPO dans 7 cas et PR3 dans 5 cas en plus des autres cibles antigéniques mineures [70].

Dans notre série, les patients ayant une atteinte respiratoire présentaient également des connectivites, des pathologies infectieuses, et une atteinte inflammatoire pulmonaire chronique dans 7, 8 et 8 cas respectivement.

Tableau XXXIII : Profil clinique et immunologique comparatif entre la série de Grairi et notre série

Séries	Grairi N. [70]				Notre série			
	p-ANCA	c-ANCA	a-ANCA	spécificités	p-ANCA	c-ANCA	a-ANCA	spécificités
EGPA	2	0	0	1 MPO/1LF+Lyz	0	0	0	0
GPA	2	4	0	4PR3/ 1MPO/1Elas+ LF	0	0	0	0
MPA	2	0	0	2MPO	0	0	0	0
Sd de GS	1	0	0	1MPO	0	1	0	0
Sclérodermie	1	0	0	1 BPI	1	0	0	0
LED	1	0	0	1LF	2	0	1	1MPO
PR	1	0	1	1LF/ 1BPI+LF	1	0	1	1MPO
DDB	1	5	0	5BPI/ 1BPI+LF				
Fibrose pulmonaire	4	3	0	2BPI/1MPO/1MPO+CG/1PR3+LF/ 1BPI+CG/ 1BPI+Lyz	1	5	1	1MPO/ 1PR3
Tuberculose pulmonaire/ pleurale	3	0	0	2BPI/ 1LF	1	2	0	0
Pneumopathie	1	1	0	2BPI	4	0	1	3MPO
Sarcoidose	0	0	0	0	0	0	1	0

Dans la littérature, la prévalence des ANCA au cours de la tuberculose est très controversée selon la région géographique et l'ethnie du groupe étudié.

Dans une étude faite par Flores-Suarez [71] au Mexique chez 20 patients sur 45 (44,4 %) ayant des ANCA positifs, 16 malades avaient des c-ANCA et quatre avaient des p-ANCA par IFI ;

15 avaient des PR3 et trois de la MPO par Elisa. Les spécificités BPI et LF n'ont pas été étudiées. Teixeira et al. [72] ont trouvé une prévalence de 10 % chez 67 patients ayant une tuberculose : trois malades sur sept avaient des c-ANCA et quatre malades sur sept avaient un aspect atypique ; un seul malade avait une spécificité PR3. Les spécificités MPO, LF, BPI, CG et Ela ont été testées chez ces malades et ont été négatives.

Danneberg et al. [73] ont trouvé un seul malade avec des ANCA-MPO positifs dans un groupe de 50 malades.

La présence des ANCA chez les malades tuberculeux pourrait être expliquée par l'activation des polynucléaires neutrophiles par *Mycobacterium tuberculosis* via les phénols glycolipides de leur membrane et entraîner la libération des résidus oxygénés et des enzymes lysosomiaux et activer la production d'anticorps contre ses composants [74].

En outre, il a été décrit des cas de traitement antituberculeux (INH) favorisant l'émergence d'ANCA [75]. L'INH peut être transformé par la MPO en un métabolite actif avec le développement de dérivés toxiques. Cette toxicité peut causer des dommages aux polynucléaires avec, comme conséquence, une synthèse des ANCA-MPO et PR3.

Dans notre série, il y avait 3 cas de tuberculose pleuro-pulmonaire (2 pleurésies et une pneumonie) ayant bénéficié tous d'un traitement anti-tuberculeux. Ces patients avaient un aspect c-ANCA dans 2 cas et p-ANCA dans un seul cas, sans cibles antigéniques détectée.

Le clinicien doit avoir présent à l'esprit la possible survenue des ANCA au cours de divers pathologies infectieuses, notamment la tuberculose et l'endocardite infectieuse qui ne pourront qu'être aggravés par un traitement immunosuppresseur délivré sur la seule positivité des ANCA [70].

f. Atteinte neurologique :

Les manifestations neurologiques au cours des VAA sont assez fréquentes, 60% au cours de l'EGPA, 10-20% au cours de la GPA [76] et 28% au cours de la MPA [42] rejoignant ainsi nos résultats où l'atteinte neurologique présentait 24% des cas.

L'atteinte du système nerveux périphérique est plus fréquente que celle du central et observée dans toutes les VAA plus spécifiquement au cours de l'EGPA (60-70%), MPA (20-50%)

et la GPA (15–50%) [77]. Elle consiste en une mononévrite de topographie distale prédominant aux membres inférieurs (nerf péronier, tibial...) ou une polyneuropathie symétrique.

Contrairement aux données de la littérature, l'atteinte du SNC était plus fréquente et seulement 4 de nos patients présentaient une polynévrite symétrique d'évolution progressive.

Le SNC est moins touché (5–15%) sans prédisposition importante à un type particulier de vascularites [76]. La présentation clinique dépend du type de la lésion, allant des céphalées, signes neuropsychiques jusqu'aux déficits sensitives et/ou moteurs et due à des processus inflammatoires, ischémiques, hémorragiques ou des lésions granulomateuses.

Dans notre série, les manifestations neurologiques étaient variées, réparties en pathologies décrites comme associées aux ANCA (les pathologies infectieuses, les vascularites et les connectivites) et les pathologies non associées aux ANCA (la sclérose latérale amyotrophique, les AVCI...). Ces manifestations sont détaillées dans le tableau–XXXIV.

Tableau XXXIV : Pathologies neurologiques rencontrées chez les patients ANCA positive : comparaison entre la série de Aziz (Casablanca) et notre série

Séries	Aziz [78]	Notre série
Pathologies infectieuses		
• Méningo-encéphalite syphilitique	1	2
• Encéphalomyéloradiculovascularite	1	0
tuberculose		
• Cérébellite post-infectieuse	1	0
Vascularites		
Vascularite primitive du système nerveux central	1	0
NeuroBehçet	0	1
Accident vasculaire cérébral ischémique	1	4
Thrombophlébites cérébrales	0	2
Sclérose latérale amyotrophique primitive	4	2
Sclérose en plaque	0	2
Paralysie faciale	1	1
Neuropathie périphérique	0	4

g. Atteinte cutanée

La fréquence de l'atteinte cutanéomuqueuse varie selon la vascularite observée, 30–60% dans la GPA, 40–70% dans la MPA et 50–80% dans l'EGPA. Le purpura vasculaire déclive des membres inférieurs est la manifestation la plus fréquente. On peut aussi observer des ulcérations, des nécroses cutanées, des hémorragies sous-unguéales, des lésions vésiculeuses, etc. les nodules sous cutanés sont moins fréquents. La biopsie cutanée peut révéler une vascularite des vaisseaux de petit calibre, parfois nécrosante, mais montre souvent uniquement des aspects de vascularite leucocytoclasique, peu spécifique.

Dans notre série les manifestations cutanéomuqueuses étaient présente chez 25% des cas, dominées par le purpura vasculaire présent chez 5 patients et seulement 2 avaient des ulcérations.

La biopsie cutanée a objectivé 2 cas de vascularite leucocytoclasique avec des dépôts immuns à l'IFI.

3. Données immunologiques :

3.1. Aspects des ANCA

L'IFI, technique de référence pour la recherche des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, permet de distinguer les aspects p, c et a-ANCA.

Dans notre série, elle a objectivé un aspect c-ANCA dans 45% des cas (n=34), un aspect p-ANCA dans 35% des cas (n=26) et p-ANCA atypique dans 20% des cas (n=15).

Tableau XXXV : Aspects des ANCA observés à l'IFI selon les séries de la littérature

Types d'ANCA	IFI		
	Nombre de cas (pourcentage)		
	Dequillaume [38]	S. Aziz [78]	Notre série
c-ANCA	73 (37)	13 (44.82)	33 (44)
c-ANCA atypique	19 (9)	0	1 (1)
p-ANCA	96 (49)	5 (17.24)	26 (35)
p-ANCA atypique	8 (4)	0	15 (20)

3.2. Détection des cibles antigéniques

Au niveau du laboratoire d'immunologie du CHU Med VI où notre étude a été effectuée, la technique la plus utilisée, pour la détection des cibles antigéniques, est celle d'immunodot, qui a permis d'identifier des anti-MPO dans 14% des cas (n=11) et anti-PR3 dans 4 % des cas (n=3).

La technique immunodot est semi-quantitative, permettant de déterminer de façon qualitative la nature de la cible PR3 ou MPO, mais pas leur concentration ou titre. Celui-ci aurait un intérêt plutôt pour le suivi de certaines types de vascularites à ANCA. En revanche, la technique ELISA a l'avantage de préciser le titre de ces spécificités.

Tableau XXXVI : Comparaison des cibles antigéniques des ANCA entre les séries de la littérature et notre série :

	Immunodot / Elisa											
	Gang X. [79]			Deguillaume [38]			S. Aziz [78]			Notre série		
	MPO	PR3	Neg	MPO	PR3	Neg	MPO	PR3	Neg	MPO	PR3	Neg
c-ANCA	3	32	0	0	28	45	2	4	9	2	2	29
c-atypique	0	0	0	0	2	17	0	0	0	0	0	1
p-ANCA	179	0	48	63	4	29	0	3	2	9	0	17
p-atypique	0	0	0	0	2	6	0	0	0	0	1	14

Aussi bien dans notre série, que dans celle de Aziz86 et de Gang105, on note l'association de l'aspect c-ANCA aux anti-MPO ainsi que l'association des anti-PR3 aux aspects p-ANCA, ce qui exclut l'association exclusive des anti-PR3 avec l'aspect c-ANCA et inversement

3.3. Cibles antigéniques mineurs des ANCA

Devant une IFI positive sans anti-PR3 ni anti-MPO, les autres antigènes reconnus par les ANCA peuvent être recherchés soit par Elisa, soit par une autre technique moins sensible comme l'immunodot. Cette recherche sera orientée par le contexte clinique puisque dans certains cas il est nécessaire d'y associer la recherche des AAN dans les maladies systémiques auto-immunes, des antisaccharomyces cerevisiae (ASCA) dans les MICI et des antimembranes basales glomérulaires ou MBG dans le syndrome pneumorénal de Goodpasture.

Tableau XXXVII : Associations cliniques en fonction de la cible des ANCA [37]

Antigène	Aspect	Clinique
PR3	c-ANCA	Vascularite, glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune (GNPI)
MPO	p-ANCA	Vascularite, GNPI, syndrome de Goodpasture
Lamp2	c/p-ANCA	Vascularite, GNPI
BPI	a/c-ANCA	Vascularite, polyarthrite, lupus, cholangite sclérosante, hépatite auto-immune, infections...
Cathepsine G	a/p-ANCA	Colite ulcéraire, maladie de Crohn, lupus, polyarthrite, hépatite auto-immune...
Elastase	a/p-ANCA	Vascularite, colite ulcéraire, cholangite sclérosante...
Lactoferrine	a/p-ANCA	Colite ulcéraire, polyarthrite, cholangite, hépatite auto-immune...

Chez nos patients, aucune cible antigénique, en dehors des anti-PR3 et des anti-MPO, n'a été objectivée par immunodot d'où l'intérêt du recours à d'autres techniques en cas de besoin.

3.4. ANCA et formes cliniques

La recherche des ANCA et des cibles antigéniques ne se limite pas aux vascularites des petits vaisseaux, vu leur association à plusieurs pathologies (connectivites, vascularites, MICI...). En conséquence, l'interprétation de l'IFI et le choix des examens complémentaires doit s'adapter au contexte clinique.

**Tableau XXXVIII : Différentes pathologies associées aux ANCA :
Comparaison entre notre série et celle de Goitybell**

Séries	Goitybell (n=40 cas)				Notre série (n=75 cas)			
	IFI		ELISA		IFI		Immunodot	
	c-ANCA	p-ANCA	PR3	MPO	c-ANCA	p-ANCA	PR3	MPO
LED	5	3	1	-	4	4	-	3
Sclérodermie	-	1	-	-	1	1	1	-
Syndrome de Sjögren	1	1	-	-	1	-	-	-
GPA	6	-	6	-	1	-	-	-
EGPA	-	1	-	1	-	-	-	-
PR	1	4	-	-	-	3	1	-
Hépatite virale	3	1	-	-	1	-	-	-

a. ANCA et LED :

Le lupus érythémateux systémique (LED) et les vascularites à ANCA (AAV) sont deux maladies auto-immunes qui diffèrent par leur profil en auto-anticorps, notamment en ANA et en ANCA. Elles, causent des atteintes rénales distinctes, glomérulonéphrite (GN) à dépôts de complexes immuns ou GN extracapillaire (GNEC) pauci-immune respectivement [44].

Hervier⁸¹ rapporte 4 cas d'association de LED et de VAA, avec différentes manifestations clinico-biologiques et immunologiques (tableau-XXXIX).

Notre série comporte 10 cas d'association de LED et de VAA, caractérisée par une atteinte rhumatologique (polyarthrites) présente chez 5 patients, des lésions discoïdes et une photosensibilité notées chez 5 patients. On constate également 2 cas d'ulcération cutanée, un cas de purpura, un cas d'hémorragie intra-alvéolaire, une fibrose pulmonaire et un patient avait une épistaxis. Sur le plan biologique, 8 patients avaient une anémie et 6 étaient en insuffisance rénale avec des signes de néphropathie lupique à l'étude anatomopathologique. Le bilan inflammatoire était normal chez tous les patients.

Concernant le bilan immunologique, la série de Hervier comportait les Ac communément associés au LED, associés aux ANCA de spécificité anti-MPO, alors que chez nos patients seulement 5 avaient des ANA et des anti-DNA natifs dont 3 cas ont des ANCA de spécificité anti-MPO. Cette association avec les anti-MPO a été décrite dans 96% des cas de LED associés aux ANCA surtout en cas d'atteinte rénale ou d'hémorragie intra-alvéolaire [81].

**Tableau XXXIX : Comparaison des manifestations clinico-paracliniques
des patients ANCA positifs ayant un LED**

	Age/ sexe	Signes en faveur de LED	Signes en faveur de VAA	Créatininémie	CRP	Hg	Anticorps
Hervier [81]	74/ F	Arthrite, thrombopénie	Sinusite, ischémie cérébrale, hémorragie intra- alvéolaire	41.8	70	7.9	ANA, anti- DNA, C3, ANCA anti- MPO, anti- cardiolipine
	35/ F	Arthralgies, lésions discoïdes, thrombopénie	Epistaxis, infarctus du myocarde,	35	72	10.2	ANA, anti- DNA, C3, ANCA anti- MPO
	21/ F	Arthrite, thrombopénie	Rhinite, nodule pulmonaire	39.5	72	7.8	ANA, anti- DNA, C3, ANCA anti- MPO, anti- cardiolipine
	76/ F	Lésions discoïdes, arthrite, péricardite, thrombopénie	Hémorragie intra- alvéolaire	46.3	56	6.3	ANA, C3, ANCA anti- MPO
Notre série	35/ F	polyarthrite		5.3	7.75	13.5	ANN, ANCA
	43/ F	Photosensibilité		21.2	1.59	9.3	ANN, anti- DNA
	31/ M	Lésions discoïdes, photosensibilité, péricardite	Epistaxis, ulcération cutanée,	91	55.32	9.3	ANN, anti- DNA
	23/ F	photosensibilité		7.8	83	10.5	ANCA
	27/ F	Photosensibilité, hématome cérébral	ulcération cutanée	41	10.93	7.8	ANCA
	26/ F	polyarthrite	Hémorragie intra- alvéolaire	47	245	7.4	C3,
	37/ M	Lésions discoïdes, polyarthrite		38	6.49	9.8	ANN, anti- DNA, ANCA
	23/ F	Polyarthrite	Purpura	32	47	9.7	C3, C4, anti- DNA, anti- MPO
	46/ F			74.4	66.2	10.7	anti-MPO
41/ F	Polyarthrite	Fibrose pulmonaire,	17	44.2	11.5	Anti-MPO	

En 2013, Kim116 a suggéré l'hypothèse du rôle important de l'interleukine (IL) -17 dans la pathogenèse du LED et des VAA par l'activation de l'axe IL-17 / IL-23, constatation faite pour un grand nombre de maladies inflammatoires auto-immunes [82].

D'autre part, plusieurs études rapportent l'implication des ANCA dans la survenue de la néphropathie lupique ; Ainsi, Pradhan [83], Chin [84] et Pan [85] en comparant les titres des ANCA chez les patients avec et sans néphropathie lupique (NL) ont constaté que les patients ayant une NL ont des titres d'ANCA plus élevés avec prédominance de l'aspect périnucléaire (84% dans la série de Chin v.s 54.5% dans celle de Pradhar). La spécificité anti-MPO était détectée dans 54.5% des cas ayant des ANCA positifs dans la série de Pradhar, contre un seul cas dans celle de Chin. Nos résultats rejoignent ces séries où l'aspect périnucléaire était le plus rencontré chez les 3 patients ayant NL, caractérisé également par la positivité exclusive des anti-MPO. C'est ainsi que Pradhan et Pan ont proposé l'utilisation des ANCA comme des marqueurs sérologiques d'activité du LED.

b. ANCA et pathologies digestives

Peu de temps après leur découverte dans les vascularites, les ANCA ont été décrits au cours des MICI, notamment la maladie de Crohn dans environ 10 à 30 % des cas et la rectocolite hémorragique dans près de 70 % des cas. Ils sont également retrouvés chez des patients ayant une cholangite sclérosante primaire, une cirrhose biliaire primitive, ainsi que l'hépatite auto-immune de type I [38].

Au cours des MICI, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et se décompose en deux étapes. Dans un premier temps, il est nécessaire de distinguer une MICI d'une autre pathologie digestive puis, dans un second temps, il est important, au sein des MICI, de différencier une MC d'une RCH pour lesquelles l'évolution et la thérapeutique vont différer [37].

L'implication du système immunitaire dans les MICI repose sur plusieurs observations : une infiltration lymphoplasmocytaire de la muqueuse digestive, l'apparition de complications systémiques extradigestives telles que des arthrites, une réponse aux traitements immunosuppresseurs et l'apparition d'autoanticorps dans le sérum.

L'implication d'anomalies de l'immunité humorale a donc conduit à proposer des examens sérologiques pour distinguer la MC de la RCH. En pratique, la RCH est associée à la présence d'ANCA avec un aspect souvent périnucléaire. En revanche, la MC étant plutôt associée à la présence d'Ac anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), auto-Ac dirigés contre la levure de boulanger et la levure de bière *S. cerevisiae* dont la cible antigénique est portée par les phosphopeptidoglycanes de la paroi. [86].

Tableau XL : Place des a-ANCA et des ASCA pour distinguer la RCH et la MC [37]

Type d'Ac	RCH			MC		
	Sensibilité	Spécificité	VPP	Sensibilité	Spécificité	VPP
a-ANCA	65	85	74			
ASCA				61	88	89
a-ANCA + ASCA -	57	97	92			
a-ANCA - ASCA +				49	97	96

Dans notre série, les 3 patients ayant une MC étaient positifs pour les ASCA. En ce qui concerne les ANCA, la majorité de nos patients présentaient un aspect c-ANCA aux cours des deux pathologies.

Tableau XLI : Profil immunologique des patients ayant une MICI

Séries	A. Chauveau ⁸⁶		B. Breton ⁸⁷		Notre série	
	MC (n=13)	RCH (n=10)	MC (n=65)	RCH (n=34)	MC (n=3)	RCH (n=6)
ASCA (IgA+IgG)	23,1	0	-	-	100% (n=3)	-
ANCA	30,7	50	14% (9)	74% (25)	100% (n=3)	100% (n=6)
p-ANCA	0	0	57%	64%	33,3% (n=1)	16,6 (n=1)
c-ANCA	23,1	20	43%	36%	66,6% (n=2)	83,3 (n=5)
a-ANCA	7,7	30	0	0	0	0
Anti-PR3	15,4	20	-	-	0	16% (n=1)
Anti-MPO	0	0	-	-	0	16% (n=1)
Antilactoferrine	77	60	-	-	-	-

c. ANCA et polyarthrite rhumatoïde

Notre série comporte 5 cas de PR ayant des facteurs rhumatoïdes et des ANCA positifs.

Cette association a été décrite dans la littérature (tableau-XLII).

Tableau XLII : Cas de PR associés aux ANCA décrits dans la littérature [88]

Auteurs	Année	Diagnostique	Symptômes	Anticorps
Pritchard	1974	RA / GPA	ORL	ANA / FR
Ohashi	1976	RA / GPA RA/ GPA	ORL ORL/ pulmonaire/ ophtalmologique	FR FR
Steuer	1992	RA/ GPA	ORL	FR
Harper	1995	RA/ MPA	Pulmonaire/ rénale	FR, ANA, p-ANCA
Messiaen	1997	RA / MPA	5 rénale 1 rénale/ pulmonaire/ ophtalmologique 3 : rénale/ cutanée 1 rénale/ intestinale/ cutanée	4 : p-ANCA 9 : FR 6 : ANA
Yorioka	1999	RA / MPA	Rénale	FR, ANA, MPO-ANCA
Chinoy et McKenna	2002	RA/ GPA RA/ GPA	ORL/ pulmonaire/ rénale pulmonaire	p-ANCA p-ANCA
Douglas	2003	RA/ GPA RA/ GPA	ORL/ pulmonaire/ rénale Pulmonaire	FR, PR3-ANCA FR, PR3-ANCA
Goto	2005	RA / MPA	ORL/ rénale/ ophtalmologique	FR, ANA, MPO-ANCA
Pai et Panda	2008	RA/ GPA	Pulmonaire	FR, PR3-ANCA, anti- CCP
Szilasi	2012	RA/ GPA RA / MPA RA / MPA RA/ EGPA	Rénale/ pulmonaire Rénale/ pulmonaire Rénale/ pulmonaire Cutanée	FR, PR3-ANCA, anti- CCP FR, MPO-ANCA FR, MPO-ANCA FR, MPO-ANCA
Vaishnav	2012	RA/ GPA	Pulmonaire	FR, c-ANCA
Reitblat	2013	RA/ GPA	Rénale	FR, PR3-ANCA
Ortiz-Sierra	2014	RA/ GPA	Cutanée/ pulmonaire/ ORL/ ophtalmologique	FR, c-ANCA
Draibe	2015	5 RA / MPA 1RA/ GPA	1 rénale / pulmonaire 5 rénale	3 : FR 1 : Anti-CCP 1 : PR3-ANCA 3 : FR, MPO-ANCA
Notre série	2016	5RA	2 : Cardiaque 2 : Pulmonaire/ ORL/ cutanée 1 : Rénale	FR, p-ANCA FR, a-ANCA FR, p-ANCA, (MPO)

Tableau XLIII : Profil immunologique des patients ayant une association PR et ANCA

Cibles antigéniques	Immunofluorescence indirecte							
	Birkan Sonel [89]				Notre série			
	Nombre de cas	c-ANCA	p-ANCA	a-ANCA	Nombre de cas	c-ANCA	p-ANCA	a-ANCA
ANCA positifs	15	0	5	10	5	0	3	2
Anti-MPO	6	0	3	1	1	0	1	0
Anti-PR3	0	0	0	0	0	0	0	0

Les raisons possibles de l'association des vascularites à ANCA avec la PR peuvent être la prédisposition génétique à l'auto-immunité qui implique la région HLA ou des gènes tels que PTPN22 rapporté par certains auteurs (Jagiello 2005 ; Farago 2009, Johansson 2006 et Lee 2005). En outre, Rocatello (Menegattia 2009) a montré que le polymorphisme dans les uteroglobines (protéine multifonctionnelle ayant des propriétés anti-inflammatoires) et NF- κ B (un des facteurs de transcription qui régule l'expression d'un large éventail de gènes de la réponse immunitaire) ont été associés avec une prédisposition génétique au développement d'une PR et d'une VAA à la fois [88].

Une autre hypothèse a incriminé l'utilisation d'antagonistes du TNF- α (infliximab et etanercept), qui prédisposerait au développement de maladies auto-immunes secondaires. A ce propos, une enquête Française a identifié 39 cas de vascularites induites par l'utilisation d'anti-TNF (Saint Marcoux et De Bandt 2006), et une autre étude concernant une série de 379 cas de maladies auto-immunes induites par des agents anti-TNF, a permis d'identifier 118 patients avec vascularite dont 11 (9,3%) étaient positifs pour les ANCA (Ramos-Casals et al, 2008) [88]. Dans notre étude, aucun patient n'avait reçu de traitement anti-TNF α .

d. ANCA et sclérodermie

L'association sclérodermie et vascularites à ANCA est rare, comme le montre les séries de la littérature (tableau-XLIV)

Tableau XLIV : Cas d'association de sclérodermie avec les ANCA rapportés dans la littérature

Auteurs	Année	Pays	Nombre de cas
Young Hee ⁹⁰	2006	Korea	2
Tahiat ⁹¹	2013	Turkey (patients algériens)	4
Quéméneur ⁹²	2013	France	9
Derrett ⁹³	2013	Royaume-Uni	10
Notre série	2016	Maroc	3

Le profil immunologique des patients de notre série est caractérisé par la présence outre les marqueurs habituellement associés à la ScS, l'existence des 3 aspects d'ANCA (cANCA, pANCA et a-ANCA), alors l'aspect pANCA caractérise la majorité des cas rapportés par les autres séries (tableau-XLV)

Tableau XLV : Caractéristiques clinico-biologiques des cas d'association de sclérodermie avec les ANCA rapportés dans la littérature

Auteurs (cas)	Age/ sexe	Manifestations clinico-paracliniques	CRP (mg/l)	Anticorps
Tahiat [91]	63/ F	Sd de Raynaud, arthralgies, dysphagie, hémoptysie (hémorragies alvéolaires), protéinurie, hématurie.	48	FR, ANA, anti-SSA, p-ANCA, anti-MPO
	39/ F	Télangiectasie, calcinose, arthralgies, dysphagie	0	ANA, anti-Scl-70, anti-SSA/SSB, p-ANCA, anti-MPO.
	43/ F	Ulcérations digitales, télangiectasie, arthralgies, dysphagie	0	FR, ANA, anti-Scl-70, p-ANCA, anti-MPO
	33/ F	Ulcérations digitales, arthralgies	0	FR, ANA, anti-SSA,
Young Hee [90]	59/ F	Sd de Raynaud, hématurie, protéinurie, pneumonie, visage lifté		FR, ANA, anti-Scl-70, p-ANCA, anti-MPO
	61/ F	Pneumonie, fièvre, sd de Raynaud, visage lifté	108	FR, ANA, anti-Sm, p-ANCA, anti-MPO, anti-PR3
Tonneijck [94]	72/ M	Sd de Raynaud, sclérodactylie, dysphagie, hémoptysie, protéinurie	114	Anti-Scl-70, p-ANCA, anti-MPO
Anand [95]	71/ F	Dyspnée, arthralgies, dysphagie, télangiectasies	0.9	FR, anti-CCP, anti-centromère, anti-cardiolipine Ig M, anti-MPO
Notre série	54/ F	Fièvre, dyspnée, arthralgies	67	p-ANCA, anti-CCP, FR
	12/ F	Arthralgie, épanchement péricardique, dysphagie	27,7	a-ANCA, anti-PR3, anti-Scl 70, ANA
	25/ F	Arthralgies, visage lifté, sclérodactylie	95	c-ANCA

Ces ANCA ont-ils vraiment un rôle au cours de la sclérodermie ? En effet, des controverses existent dans la littérature quant à la possible corrélation des ANCA avec la sévérité des manifestations cliniques de la sclérodermie. Jusqu'à ce jour aucune explication physiopathologique n'est connue, mais il est recommandé de vérifier le profil des ANCA en cas de sclérodermie avec des signes atypiques comme une fièvre, syndrome inflammatoire marqué ou une glomérulonéphrite non expliquée [90].

e. ANCA et forme pédiatrique :

Les VAA sont plus observées chez les adultes de plus de 40 ans, les formes pédiatriques sont rares et peu décrites dans la littérature. Un seul cas de VAA a été rapporté dans un hôpital de Croatie durant 10 ans (entre 2002–2012) [96]) En revanche, une étude multicentrique française, a permis de collecter 66 cas dont 42% des cas présentait une GPA et 58% avait une MPA. L'incidence moyenne des cas signalés a augmenté à 0,45 par million d'enfants / an pour la période 2006–2010 [97].

Tableau XLVI : Comparaison des données clinico-immunologiques des cas de VAA pédiatriques

Auteurs	Age moyen	Sexe	Manifestations	Bilan immunologique	
AS Sacri [97]	11.5 ans	Prédominance féminine 80%	Fièvre/ fatigue (79%) Lésions cutanées (41%) Arthrite (42%) Atteinte pulmonaire (45%) Atteinte rénale (88%)	p-ANCA (67%) c-ANCA (33%)	-
Lise Allard [98]	6 ans	Prédominance féminine 54%	Fièvre/ AEG 35% Atteinte digestive 30% Atteinte rhumatologique 19% Atteinte cutanées 19%	a-ANCA (59%), c-ANCA (29.7%), p-ANCA (10.8)	PR3 (2cas) MPO (2cas)
Notre série	12 ans	Prédominance féminine 58%	Fièvre/ AEG (41%) Atteinte rhumatologique (41%) Atteinte rénale (25%) Atteinte ORL (25%) Atteinte pulmonaire (25%)	p-ANCA (50%), c-ANCA (33.3%) a-ANCA (16.6%)	MPO (2 cas), PR3 (1 cas)

**Tableau XLVII : Types de pathologies associées aux ANCA
Chez la population pédiatrique (comparaison avec les séries de Allard)**

Lise Allard ⁹⁸		Notre série
1989–1996	2004–2010	2014–2015
RCH (5 cas)	RCH (5 cas)	RCH (2 cas)
GPA (4 cas)	Maladie de Crohn (3 cas)	Maladie de Behçet (1 cas)
Syndrome pneumoréal (2 cas)	Polyarthrite chronique juvénile (4 cas)	Polyarthrite chronique juvénile (1 cas)
Vascularite non classée (2 cas)	Purpura rhumatoïde (3 cas)	
Virose (2 cas)	Maladie de Behçet (1 cas)	
	PTI (2 cas)	
	Neutropénie autoimmune (2 cas)	
	Mucoviscidose (1 cas)	

D'après le tableau on constate que le spectre des maladies associées aux ANCA chez l'enfant est différent de celui de l'adulte avec une prédominance des MICI, et plus particulièrement la RCH (5 cas dans la série d'Allard et 2 cas dans notre série). Un titre élevé d'ANCA avec une cible antigénique identifiée ont un fort potentiel diagnostique pour évoquer une MICI ou une AJI quel que soit l'aspect de la fluorescence. Les 4 cas d'AJI observés dans la série d'Allard étaient associés à l'élastase alors que dans notre série aucune cible antigénique, en dehors de la MPO et de la PR3, n'a été détectée d'où la nécessité de compléter le bilan immunologique par d'autres techniques.

Même si d'authentiques ANCA-PR3 peuvent accompagner des MICI, il ne faut pas méconnaître la possibilité de vraies GPA chez l'enfant, d'occurrence faible mais à la présentation parfois trompeuse et au pronostic potentiellement redoutable. Il est probable que les ANCA dirigés contre les cibles mineures (élastase, cathepsine G, lactoferrine et BPI), isolés ou en association, ne sont que de simples marqueurs d'une activation chronique des polynucléaires neutrophiles dont les constituants des granules seraient relargués en permanence dans un contexte cytokinique pro-inflammatoire favorisant une rupture de tolérance, ce qui les différencie des ANCA des AAV. Ainsi ces ANCA dirigés contre des antigènes mineurs ou de

spécificité indéterminée se voient dans un éventail de plus en plus large de maladies, avec ou sans signe de vascularite. Pour les patients ayant une pathologie hématologique déficitaire, les infections récidivantes sont probablement en cause tout comme pour les patients atteints de mucoviscidose colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* [98].

3.5. ANCA et suivi des patients

Le taux sérique d'ANCA augmente au cours de la phase active de la maladie et diminue lors de la rémission. La question fondamentale est celle de l'utilité de ces marqueurs sériques pour le suivi des patients. Il y a des arguments en faveur de la notion selon laquelle les dosages répétés d'ANCA peuvent aider à prédire la récurrence, une éventualité fréquente chez les patients atteints de vascularites à ANCA. Une augmentation du taux d'ANCA serait un signe justifiant la mise en œuvre d'un traitement chez certains patients

Une récente cohorte prospective, observationnelle, étudiant 156 patients porteurs d'une GPA a échoué à établir une corrélation entre les titres d'anti-PR3-ANCA et l'activité de la maladie [99] bien que dans une étude rétrospective des 87 patients présentant une MPA ou une GPA et des anticorps anti-PR3, la positivité précoce des ANCA au cours du suivi était associée à des taux de rechute accrue [100]. Enfin, dans une récente étude de 502 patients avec une vascularite ANCA-positif prouvée par une biopsie, la détection d'ANCA anti-PR3 prédit la rechute [101]. La plupart des patients inclus dans ces études avaient une GPA, et les données concernant les patients ayant une PAM et des MPO-ANCA sont limitées. Toutefois, dans une étude de 38 patients ayant une GPA, MPA ou GEPA avec MPO-ANCA, la réapparition d'ANCA était corrélée avec une rechute [102]. Une récente méta-analyse a conclu prudemment qu'une hausse ou une persistance d'ANCA a une modeste capacité à prédire la survenue d'une rechute [103].

La raison de cette discordance pourrait venir des populations étudiées, des méthodes utilisées pour détecter les ANCA, de la définition de la rémission et de l'activité pathologique, ainsi que d'autres phénomènes biologiques indépendants mais intrinsèques au processus pathologique.

La prédiction des récurrences ne peut se fonder uniquement sur le taux des ANCA. Il faut y adjoindre d'autres éléments présents chez les personnes ayant des ANCA circulants.

À ce jour, étant donné l'absence de preuves scientifiques suffisamment solides pour établir des recommandations en ce qui concerne l'utilité des taux d'ANCA pour prédire les récurrences, il faut nous abstenir de proposer telle ou telle attitude clinique. La prudence est de mise pour déterminer chez un patient donné la pertinence clinique d'une élévation des taux d'ANCA. Il faut se rappeler que les thérapies proposées pour traiter une maladie récidivante ne sont pas sans complications et que la durée de traitement reste à définir. On peut avancer que la meilleure solution pour un patient considéré individuellement consiste en une appréciation des taux d'ANCA en tenant compte des aspects méthodologiques pertinents associée à une évaluation circonstanciée de l'état clinique du patient [104].

Le taux sérique d'ANCA augmente au cours de la phase active de la maladie et diminue lors de la rémission. La question fondamentale est celle de l'utilité de ces marqueurs sériques pour le suivi des patients. Il y a des arguments en faveur de l'intérêt des dosages répétés des ANCA, ce qui peut aider à prédire la récurrence, une éventualité fréquente chez les patients atteints de vascularites à ANCA. Une augmentation du taux d'ANCA serait un signe justifiant la mise en œuvre d'un traitement chez certains patients.

Une cohorte prospective récente portant sur 156 patients ayant une GPA a échoué à établir une corrélation entre les titres d'anti-PR3-ANCA et l'activité de la maladie [99], bien que dans une étude rétrospective des 87 patients présentant une MPA ou une GPA et des anticorps anti-PR3, la positivité précoce des ANCA au cours du suivi était associée à des taux de rechute accrue [100]. Enfin, dans une récente étude de 502 patients avec une vascularite ANCA-positif prouvée par une biopsie, la détection d'ANCA anti-PR3 a permis de prédire la rechute [101]. La plupart des patients inclus dans ces études avaient une GPA, et les données concernant les patients ayant une PAM et des MPO-ANCA sont limitées. Toutefois, dans une étude de 38 patients ayant une GPA, MPA ou GEPA avec MPO-ANCA, la réapparition d'ANCA était corrélée

avec une rechute [102]. En outre, une récente méta-analyse a conclu prudemment qu'une hausse ou une persistance d'ANCA a une modeste capacité à prédire la survenue d'une rechute [103].

La raison de cette discordance pourrait venir des populations étudiées, des méthodes utilisées pour détecter les ANCA, de la définition de la rémission et de l'activité de la maladie, ainsi que d'autres phénomènes biologiques indépendants mais intrinsèques au processus pathologique.

Au total, la prédiction des récurrences de VAA à ANCA ne peut se fonder uniquement sur le taux des ANCA. Il faut y adjoindre d'autres éléments présents chez les personnes ayant des ANCA circulants.

À ce jour, étant donné l'absence de preuves scientifiques suffisamment solides pour établir des recommandations en ce qui concerne l'utilité du taux d'ANCA pour prédire les récurrences, il est difficile de proposer telle ou telle attitude clinique. En effet, la prudence est de mise pour déterminer chez un patient donné la pertinence clinique d'une élévation des taux d'ANCA. Il faut se rappeler que les thérapies proposées pour traiter une maladie récidivante ne sont pas sans complications et que la durée de traitement reste à définir. On peut avancer que la meilleure solution pour un patient considéré individuellement consiste en une appréciation des taux d'ANCA en tenant compte des aspects méthodologiques pertinents associée à une évaluation circonstanciée de l'état clinique du patient [104].

4. Limites de l'étude et recommandations diagnostiques

a. Limites de l'étude

Notre étude a permis de relever les différents aspects cliniques, immunologiques et histologiques chez des patients ayant des ANCA positifs, une étude première de son genre au niveau de notre CHU, et probablement à l'échelle nationale. Cependant, notre étude présente certains écueils :

Le bilan immunologique réalisé chez nos patients n'a pu inclure les autres cibles antigéniques potentielles autre que la PR3 et la MPO, surtout chez les patients dont

l'identification des ces dernières était négative, d'où la nécessité du recours à d'autres techniques plus performantes.

La corrélation immunohistologique pour l'établissement d'un profil pronostique et évolutif n'était pas possibles vu le manque de certains données histopathologiques.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un bilan immunologique de contrôle pour évaluer l'intérêt du dosage des ANCA et de leurs cibles antigéniques dans l'optique suivre l'évolution sous traitement et de prédire une rechute des vascularites à ANCA.

c. Stratégie du diagnostic immunologique des vascularites à ANCA

La détection des ANCA et de leurs cibles antigéniques est d'une grande importance dans le diagnostic des vascularites ainsi que d'autres pathologies telles les MICI, d'où la nécessité d'une démarche diagnostique et d'une stratégie standardisée bien codifiée associant les différentes techniques, l'IFI, l'ELISA et l'Immunodot.

Dequillaume⁴² propose un algorithme diagnostique méthodique basé initialement sur la technique d'immunofluorescence indirecte comme méthode de dépistage de référence suivie d'une étape d'identification des cibles antigéniques des spécificités ANCA (Figure-16).

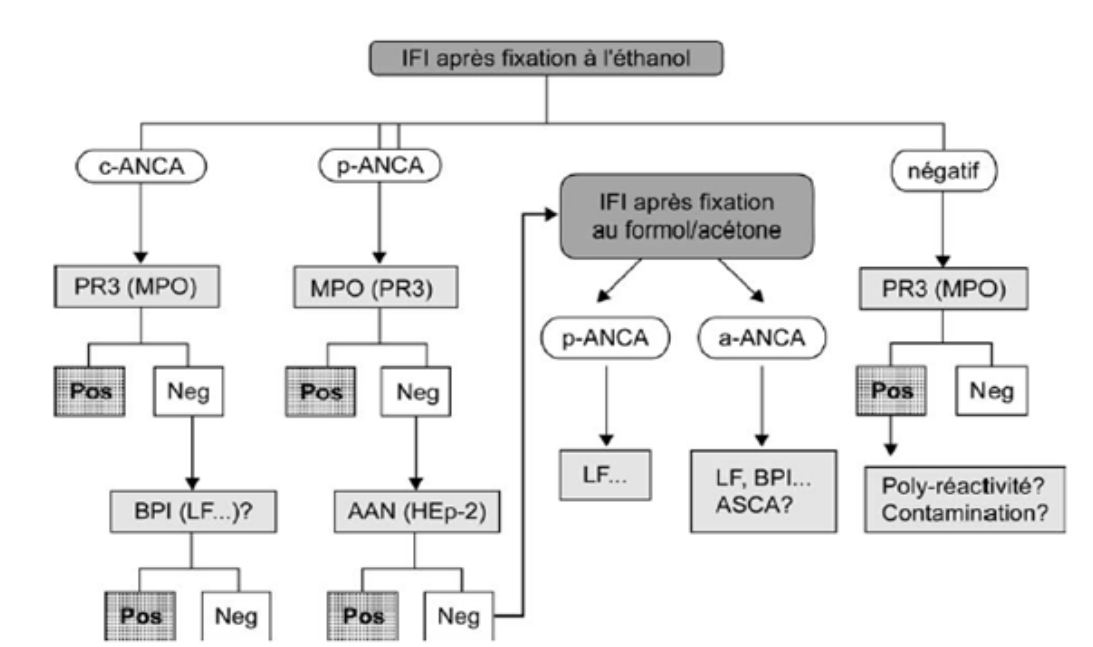
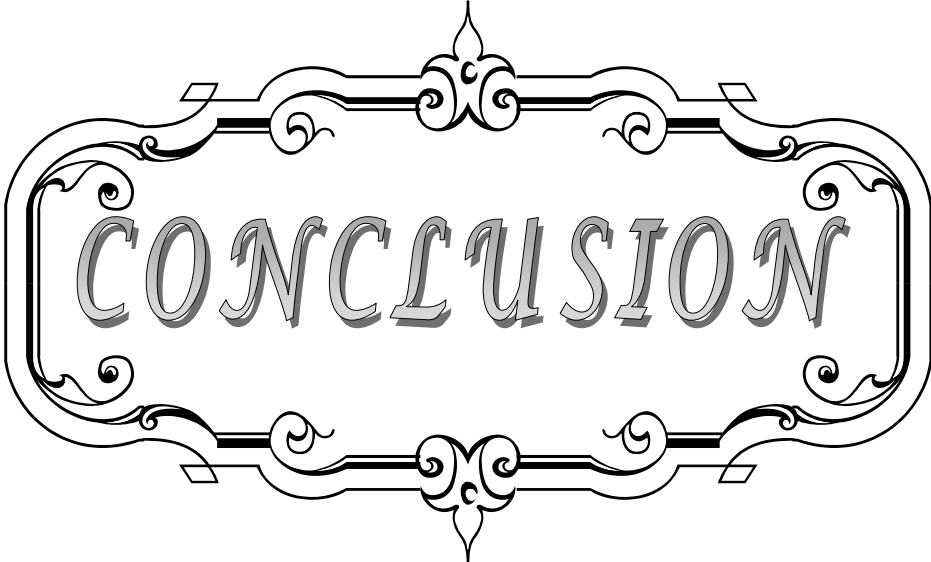


Figure 16 : Stratégie de détection des ANCA et de leurs cibles antigénique [42].



CONCLUSION

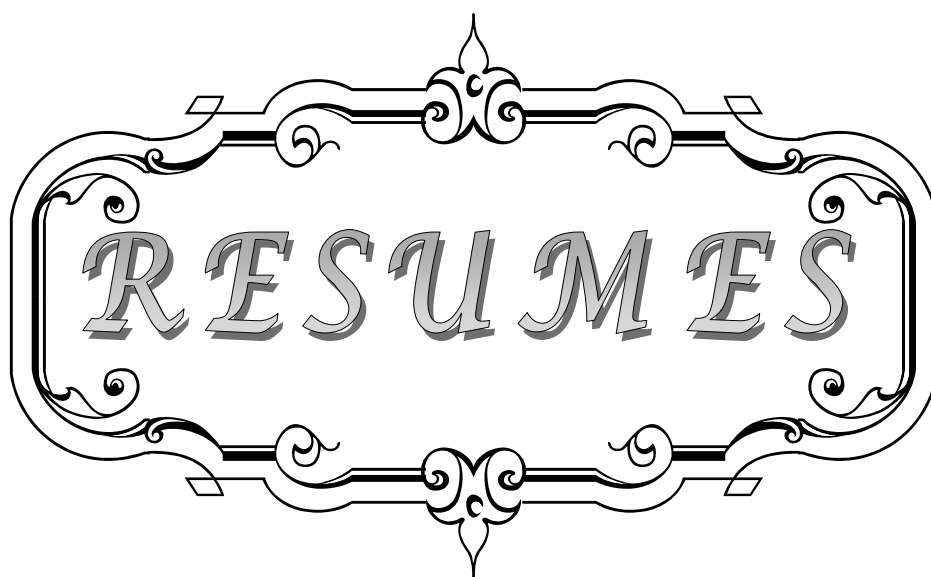
La découverte des anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) représente une avancée considérable dans la classification, le diagnostic, le suivi et la compréhension des mécanismes immunopathologiques des vascularites.

En plus des vascularites, GPA, MPA et EGPA, les ANCA sont associés à plusieurs pathologies notamment les MICI qui, associés aux ASCA, permettent de différencier une maladie de Crohn d'une Rectocolite hémorragique. Dans notre série, les ANCA étaient associées à des connectivites, LED dans 30% des cas, sclérodermie dans 9% des cas, à des vascularites dont la maladie de Behçet dans 9% des cas et à des MICI plus fréquemment la RCH.

L'atteinte rénale était la plus fréquente réalisant en général une néphropathie glomérulaire de sévérité variable nécessitant le recours à l'épuration extrarénale d'où la nécessité du dépistage précoce à la bandelette urinaire chez tout patient ANCA positif.

L'immunofluorescence indirecte représente la méthode de référence pour la détection et le typage des ANCA et doit être complété par l'Immunodot et l'ELISA pour la recherche et la quantification de leurs cibles antigéniques.

Notre étude a objectivé la prédominance de l'aspect c-ANCA dans 45% des cas et p-ANCA dans 35% des cas, avec l'exclusion de l'association classique des anti-PR3 à l'aspect c-ANCA ainsi que des anti-MPO à l'aspect p-ANCA.



RESUMES

Résumé

Contexte : les vascularites à ANCA désignent un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi des petits vaisseaux. Elles peuvent être graves et engager le pronostic vital, en particulier en cas de manifestations multi-viscérales telles que l'atteinte rénale, pulmonaire et digestive.

Objectif : le but de notre travail était d'étudier le profil immunologique et clinique des vascularites associées aux ANCA.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur des cas de vascularites et autres pathologies à ANCA positifs colligés au laboratoire d'immunologie durant 2 ans (2014–2015). Les patients de l'étude provenaient des services de médecine interne, de rhumatologie, de néphrologie, de gastro-entérologie, de neurologie et de pédiatrie B.

Résultats : L'étude a porté sur 75 patients ayant des ANCA positifs dont 69% de sexe féminin (sexe ratio H/F=0.4), avec une moyenne d'âge de 37.9 ± 17.20 ans. Les formes pédiatriques représentaient 11% des cas (n=12). Les manifestations cliniques étaient dominées par les manifestations générales type fièvre et AEG dans 60% des cas (n=45), l'atteinte rénale dans 52% (n=39), l'atteinte rhumatologique dans 48% (n=36), l'atteinte digestive dans 39% (n=29) dont 9 patients avaient une MICI, l'atteinte pleuropulmonaire dans 27% (n=20), l'atteinte cutanéomuqueuse dans 25% (n=19), atteinte neurologique dans 24% (n=18), l'atteinte ORL dans 24% (n=18), atteinte ophtalmique dans 13% (n=10) et l'atteinte cardiaque dans 12% des cas (n=9).

L'immunofluorescence indirecte a objectivé un aspect c-ANCA dans 45% des cas (n=34), un aspect p-ANCA dans 35% (n=26) et l'aspect p-atypique dans 20% des cas (n=15). La recherche des cibles antigéniques a permis d'identifier 11 cas d'anti-MPO dont 9 étaient associés à l'aspect p-ANCA et 2 à l'aspect c-ANCA, 3 cas d'anti-PR3 dont 1 associé à l'aspect p-ANCA et 2 à l'aspect c-ANCA.

Conclusion : au terme de ce travail, nous avons déduit que le spectre étiologique des ANCA est élargi à d'autres pathologies en dehors des vascularites classiquement associés à ce type d'autoanticorps telles, la polyangéite granulomateuse, la granulomatose polyangéique à éosinophile et la polyangéite microscopique. D'autre part, la mise en évidence de cas auto-Ac avec leurs cibles antigéniques potentielles nécessite une démarche diagnostique de laboratoire combinant l'IFI, l'immunodot et l'ELISA.

Summary :

Introduction: ANCA vasculitis correspond to a group of disorders characterized by the inflammation of small vessel walls. They can be serious and life-threatening, especially in cases of multiple organ manifestations such as kidney, pulmonary and digestive damages.

Objective: The aim of our study was to determine the clinical and immunological profile of the ANCA vasculitis in a Moroccan population.

Patients and Methods: A cross-sectional study was conducted on of patients with ANCA vasculitis and other pathologies associated to ANCA, enrolled in immunology laboratory during 2 years (2014–2015). Our patients were recruited from Internal medicine, Rheumatology, Nephrology, Gastroenterology, Neurology and Pediatrics B.

There was 75 patients with ANCA, of which 69 % were female (M / F sex ratio = 0.4). The mean age was 37.93 ± 17.20 years. Pediatric forms represented 11% of cases (n = 12). Clinical manifestations were dominated by the overall manifestations (fever, fatigue) in 60 % of cases (n=45), renal involvement in 52% (n=39), rheumatologic disorders in 48% (n=36), gastrointestinal involvement in 39 % (n=29), of which 9 patients had IBD (intestinal bowel diseases), pleuropulmonary manifestations in 27% (n=20), mucocutaneous involvement in 25% (n=19), neurological involvement in 24% (n=18), otolaryngologic involvement in 24% (n=18), ophthalmic disease in 13% (n=10) and heart disease in 12% of cases (n=9).

The Indirect immunofluorescence method noticed a c-ANCA pattern in 45 % of cases (n = 34), p- ANCA pattern in 35% (n = 26) and atypical pattern in 20 % of cases (n = 15). As specific targets, MPO was identified in 11 cases, of which 9 were associated to p-ANCA pattern and 2 to the c-ANCA pattern. PR3 was noticed in 3 cases, including 1 linked to p-ANCA and 2 associated to c-ANCA patterns.

Conclusion: At the end of this study, we deduced that besides vasculitis typically associated with ANCA such as polyangeite granulomatosis, eosinophilique granulomatosis polyangeitis and microscopic polyangeitis, the etiologic spectrum of ANCA expanded to other and various diseases. On the other hand, the detection of ANCA cases with their potential antigenic targets requires a diagnostic laboratory approach combining IFI, immunodot and ELISA methods.

الملخص

التهاب الأوعية الدموية المرتبطة بالأجسام المضادة هيولي المتعادلة هو مجموعة من الاضطرابات التي تتميز بالتهابات جدار الأوعية الدموية الصغيرة وهي ذات خطورة كبيرة قد تهدد حياة الإنسان خاصة عند إصابة عدة أعضاء كالكلية الرئة والجهاز الهضمي.

• الهدف

الهدف من عملنا هو دراسة ووصف المظاهر السريرية والمناعية للأمراض المرتبطة بالأجسام المضادة الموجهة ضد النوى مستضدات هيولي

• المواد والأساليب

هذه دراسة بأثر رجعي متعددة المراكز تهتم المرضى ذوي الأجسام المضادة هيولي المتعادلة الذين تم فرزهم خلال سنتين (٢٠١٤-٢٠١٥) في مختبر علم المناعة مصلحة الطب الباطني، أمراض العظام والمفاصل، أمراض الكلى، أمراض الجهاز الهضمي، أمراض الأعصاب وطب الأطفال (ب) قمنا بدراسة الجوانب الوبائية، السريرية، البيولوجية والنسجي

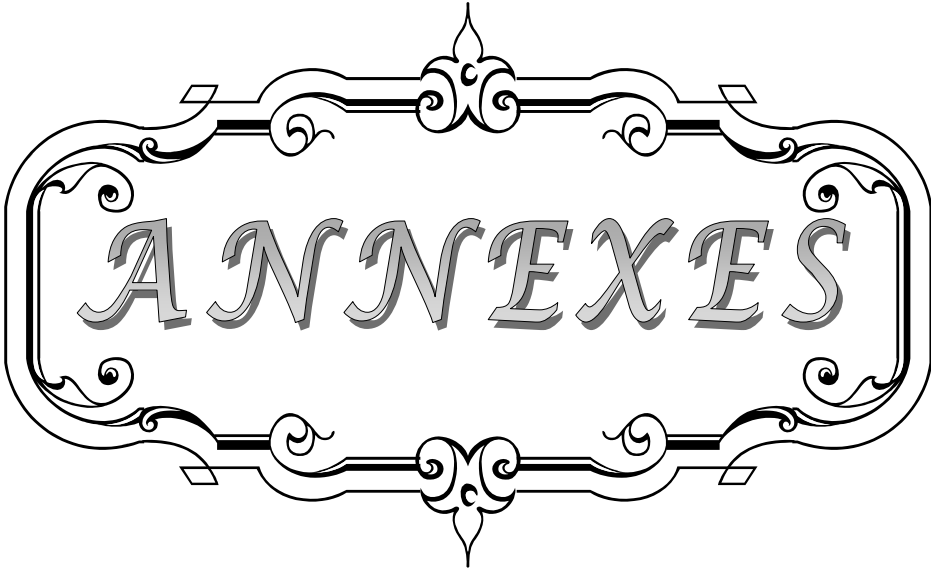
• النتائج

تم جمع خمسة وسبعون حالة، غالبيتهم إناث ٦٩٪ مع نسبة الذكور على الإناث تعادل ٠. وكان متوسط عمر المرضى $١٧,٢ \pm$ ٣٧ سنة، حالات الأطفال مثلت ١١٪ (١٢ حالة)، الأعراض السريرية تمثلت أساسا في العلامات العامة (الحمى، تدهور الحالة الصحية العامة) في ٦٠٪ من الحالات (ع=٤٥)، إصابة الكلى بنسبة ٥٢٪ (ع=٣٩)، إصابات روماتيزمية ٤٨٪ (ع=٣٦)، إصابات الجهاز الهضمي ٣٩٪ (ع=٢٩) منها ٩ حالات التهابات مزمنة للأمعاء، إصابات جنبيه رئوية ٢٧٪ (ع=٢٠)، إصابات مخاطية جلدية ٢٥٪ (ع=١٩)، إصابات الجهاز العصبي ٢٤٪ (ع=١٨)، إصابات الأنف والأذن والحجرة ٢٤٪ (ع=١٨)، إصابة العيون ١٣٪ (ع=١٠) وإصابة القلب ١٢٪ (ع=٩).

تقنية الاستشعاع المناعي الغير مباشر كشفت عن الأجسام المضادة هيولي المتعادلة من نوع (سي) ٤٥٪ حول النواة في ٤٥٪ من الحالات (٣٤ حالة) ومن نوع (بي) المحيطة بالنواة في ٣٥٪ من الحالات (٢٦ حالة) وعن أجسام غير نمطية في ٢٠٪ من الحالات (١٥ حالة). التقنية المتبعة في مختبر علم المناعة بمستشفى الرازي للبحث عن المستضدات المستهدفة كشفت عن نوعين من هذه المستضدات في ١٤ حالة.

• خاتمة

في نهاية هذا البحث، استنتجنا ان الأجسام المضادة هيولي المتعادلة لا تتعلق فقط بالتهابات الأوعية الدموية بل تتعداها إلى أمراض أخرى، من جهة أخرى، الكشف عن الأجسام المضادة و المستضدات المستهدفة المحتملة يتطلب الجمع بين عدة تقنيات، تقنية الاستشعاع المناعي الغير مباشر، التحاليل المناعية المرتبطة .



ANNEXES

Fiche d'exploitation

N° dossier :

Les vascularites à ANCA

Identité :

Nom et prénom : Age : Sexe : M F
Profession : NSE : Mutualiste : Oui Non
Nombre d'enfant : Statut matrimonial : célibataire : marié(e) Veuf (ve)

ATCD :

Personnels : -Atopie (asthme) : Oui Non
-Infection virale : HBV CMV VIH Hépatite
-Prise médicamenteuse : Benzythiouracile
-Autres :

Familiaux : -Maladies de système : oui non si oui préciser :

-Cas similaires : oui non si oui préciser :

Histoire de la maladie : Installation : Aigue Progressive

Atteinte générale :

Fièvre Amaigrissement Œdème Protéinurie Hématurie
Fatigue Myalgie HTA Oligurie Anurie
AEG IR Autres :

Atteinte rénale :

Atteinte pulmonaire :

Toux Dyspnée Asthme

Hémoptysie Rhinite

Douleur thoracique

Autres :

Atteinte ORL :

Obstruction nasale Rhinorrhée Sinusite

Hypoacusie Otite Surdit e

Dysphonie Aphonie

Autres :

Atteinte abdominale :

Douleur abdominale Diarrhée

Hémorragie digestive vomissement

Autres :

Atteinte neurologique :

Centrale à préciser :

Périphérique à préciser :

Atteinte cutanéo-muqueuse :

Purpura Ulcération Nodule

Livedo Gingivite Autres :

Atteinte articulaire :

Mono arthrite à préciser :

Polyarthrite à préciser :

Autres atteintes :

Cardiaques à préciser :

Oculaires à préciser :

Autres :

Examens paracliniques :

Bilans biologiques :

Fonction rénale : Urée Créatinine Clairance Sédiment urinaire PR Alb

Hémogramme : Hb GB PNN PNE Plq

Bilan inflammatoire : VS CRP Fibrinogène

Autres

Sérologie : HBV CMV VIH HCV

Bilan immunologique : c-ANCA p-ANCA PR3 MPO Autres :

Bilan radiologique :

Rx thorax Artériographie :

Etude anatomopathologique :

Biopsie rénale : Biopsie cutanée :

Autres :

Bilan immunologique de control :

Tableau XLVIII : Critères diagnostiques de la maladie de Horton selon ACR 1990 [5]

- Age > 50 ans au début des symptômes
- Céphalées inhabituelles
- Anomalies cliniques des artères temporales à type de douleurs provoquées par la palpation ou diminution du pouls ou claudication de la mâchoire
- Augmentation de la VS = 50 mm/h
- Infiltrats de granulocytes ou de cellules mononuclées avec habituellement présence de cellules géantes dans la paroi artérielle

Diagnostic probable si 3 critères ou + (sensibilité = 94 %, spécificité = 91 %)

Tableau XLIX : Critères diagnostiques de la maladie de Takayasu selon ACR 1990 [5]

- Age = 40 ans au début des symptômes
- Claudication d'un membre, surtout membre supérieur
- Diminution des pouls aux membres supérieurs
- Asymétrie tensionnelle > 10 mm Hg pour la pression systolique aux bras
- Souffles sous-claviers ou de l'aorte abdominale
- Anomalies artériographiques à type de sténose ou occlusion de l'aorte

Diagnostic probable si 3 critères ou + (sensibilité = 91 %, spécificité = 98 %)

Tableau L : Critères diagnostiques de la périartérite noueuse selon ACR 1990 [8]

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 3 des 10 critères suivants permettent le classement comme périartérite noueuse avec une sensibilité de 82,2 % et une spécificité de 86 % :

- Amaigrissement > 4 kg
- Livedo reticularis
- Douleur ou sensibilité testiculaire
- Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs
- Mono- ou polyneuropathie
- Pression diastolique > 90 mmHg
- Insuffisance rénale (urée > 400 mg/l ou créatininémie > 15 mg/l)
- Marqueurs sériques de l'hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBc)
- Anomalies artériographies (anévrismes et/ou occlusions des artères viscérales)
- Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

Tableau LI : Critères diagnostiques de la granulomatose de Wegener selon ACR 1990 [8]

Inflammation nasale ou buccale : ulcérations buccales douloureuses ou non, ou écoulement nasal purulent ou sanglant

- Anomalies radiographiques pulmonaires à type de nodules fixes, d'infiltrats ou d'images excavées
- Anomalies du sédiment urinaire : micro hématurie (> 5 hématies/champ) ou cylindres hématiques
- Inflammation granulomateuse histologique dans la paroi d'une artère ou péri, voire extravasculaire (artère de moyen calibre ou artériole)

Diagnostic probable si 2 critères ou + (sensibilité = 88,2 %, spécificité = 92 %)

Tableau LII : Critères diagnostiques du syndrome Churg-Strauss selon ACR 1990 [8]

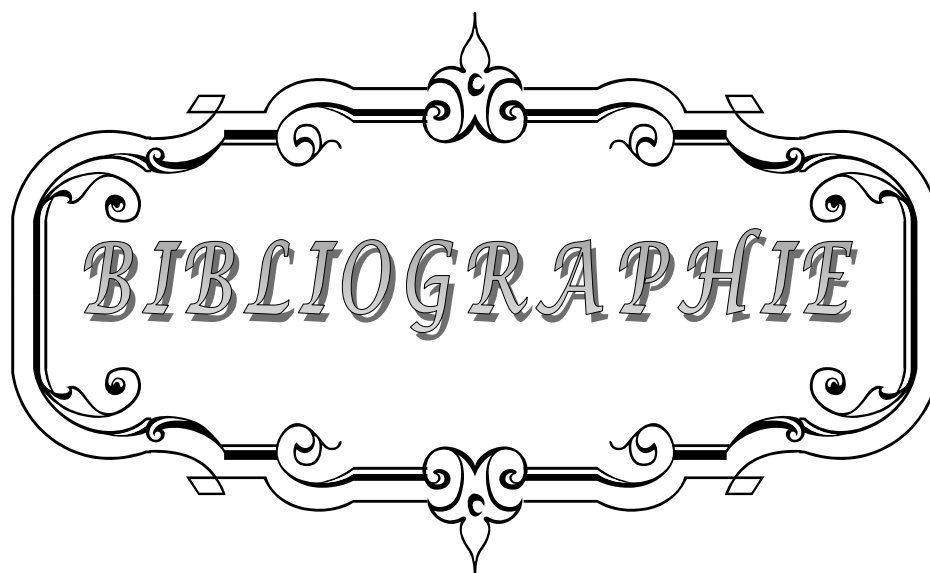
Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7% :

- 1) Asthme
- 2) Eosinophilie sanguine >10 %
- 3) Antécédent d'allergie
- 4) Infiltrats pulmonaires labiles
- 5) Douleur ou opacité sinusienne
- 6) Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Tableau LIII : Critères diagnostiques de purpura rhumatoïde selon ACR 1990 [5]

Diagnostic probable si 2 critères ou + (sensibilité = 87 %, spécificité = 88%)

- 1) Purpura vasculaire
- 2) Age < 20 ans au début des symptômes
- 3) Douleurs abdominales diffuses ou saignements digestifs
- 4) Atteinte artériolaire ou veinulaire avec granulocytes dans la paroi des vaisseaux



BIBLIOGRAPHIE

1. **S.Dahbi,**
Vascularites à ANCA: aspects clinique, thérapeutique et évolutif. Néphrologie / Néphrologie & Thérapeutique 9 (2013) 320–360.
2. **L.Guillevin,**
La découverte des ANCA : une avancée majeure pour la prise en charge des vascularites. Presse Med. 2007; 36: 843–4.
3. **A.Mahr,**
Actualités sur les vascularites à ANCA. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2012) 4, 93–98.
4. **Loïc Guillevin, Benjamin Terrier,**
Classification des vascularites systémiques. Presse Med. 2012; 41: 986–995.
5. **ZEEK PM,**
Periarteritis nodosa; a critical review. Am J Clin Pathol. 1952 Aug;22(8):777–90.
6. **Caroline Doutrelon–Miguet, Facteurs de risque d'infection chez les patients traités pour une vascularite à ANCA : étude de 97 patients.** Humanhealth and pathology. 2014. <dumas–01081319>.
7. **JC Jennette, RJ.Falk, PA.Bacon, N. Basu, MC. Cid, F. Ferrario, et al,**
2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):1–11.
8. **K. Akli, T. Squalli Houssaini, W. Bono,**
Les atteintes rénales au cours des vascularites à ANCA (A propos de 30 cas). Thèse N° 37/13 Faculté de médecine et de pharmacie de Fès ; 2013.
9. **L. Allarda, C. Polib, G. Championa, J–L. Ginièsa, J–F. Subra, A. Chevaller,**
Les maladies associées aux anticorps anti–cytoplasme des polynucléaires neutrophiles en pédiatrie. Revue Francophone Des Laboratoires – Juillet/Aout 2014 – N°464.
10. **E. Merlina, J–L. Stéphan,**
Classification des vascularites de l'enfant. Revue du rhumatisme monographies 79 (2012) 12–19.

11. **A. Mahr, L. Guillevin, M. Poissonet, S. Aymé,**
Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92–9.
12. **LT.Kurland, TY.Chuang, G.Hunder,**
The epidemiology of systemic arteritis. New York: Gower; 1984. p.196–205
13. **RA Watts, MA Gonzalez–Gay, SE Lane, C Garcia–Porrua, G Bentham, DG Scott,**
Geoeidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 170–2.
14. **E Reinhold–Keller, K Herlyn, R Wagner–Bastmeyer, WL Gross,**
Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.*2005; 53: 93–9.
15. **G Neshet, E Ben–Chetrit, B Mazal, GS Breuer,**
The Incidence of Primary Systemic Vasculitis in Jerusalem: A 20–year Hospital–based Retrospective Study. *J Rheumatol.*2016 ; jrheum.150557.
16. **C Romero–Gómez, JA Aguilar–García, MD García–de–Lucas, R Cotos–Canca, J Olalla–Sierra, JJ García–Alegría, J Hernández–Rodríguez,**
Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *ClinExpRheumatol.* 2015; 33 (2 Suppl 89):S–11–8.
17. **ON Pamuk, S Donmez, GB Calayir, GE Pamuk,**
The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis in northwestern Turkey. *ClinRheumatol.* 2016.
18. **E Reinhold–Keller, K Herlyn, R Wagner–Bastmeyer, J Gutfleisch, HH Peter, HH Raspe et al.**
No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatol.*2002; 41: 540–9.
19. **G Haugeberg, R Bie, A Bendvold, AS Larsen, V Johnsen,**
Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *ClinRheumatol.*1998; 17: 364–8.
20. **RM Martin, LV Wilton, RD Mann,**
Prevalence of Churg–Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription–event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*1999; 8: 179–89.

21. **A Mahr, L Guillevin, M Poissonnet, S Aymé,**
Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a french urban multiethnic population in 2000 : a capture–recapture estimate. *Arthritis Rheum.*2004; 51: 92–9.
22. **A.Karras, E.Guiard, C. Lévi, E.Thervet, Granulomatose avec polyangéite(maladie de Wegener).** *Presse Med.* 2012; 41: 1014–1023.
23. **Wu CS, Hsieh CJ, Peng YS, Chang TH, Wu ZY, Antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis in Taiwan: A hospital–based study with reference to the population–based National Health Insurance database.** *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(5):477–82.
24. **ON Pamuk, S Donmez, GB Calayir, GE Pamuk,**
The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol.* 2016.
25. **AJ Mohammad, LT Jacobsson, AD Mahr, G Sturfelt, M Segelmark,**
Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).*2007 ; 46(8) :1329–37.
26. **G Neshar, E Ben–Chetrit, B Mazal, GS Breuer,**
The Incidence of Primary Systemic Vasculitis in Jerusalem: A 20–year Hospital–based Retrospective Study. *J Rheumatol.*2016 ; jrheum.150557.
27. **M Jokar, Z Mirfeizi,**
Epidemiology of Vasculitides in Khorasan Province, Iran. *Iran J Med Sci.*2015 ; 40(4) : 362–6.
28. **P. Guilpain, L. Guillevin, L. Mouthon,**
Vascularites ANCA–positives : données physiopathologiques récentes. *Presse Med.* 2007; 36: 854–9.
29. **T Papo, L Thi Huong Du, JC Piette, P Godeau,**
Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont–ils pathogènes ? *Rev Med Interne* (1994) 15, 110–115.
30. **P. Guilpain, Y. Chanseaud, M.–C. Tamby, A. Mahr, A. Servettaz, L. Guillevin, L. Mouthon,**
Pathogénie des vascularites systémiques primitives (I) : vascularites ANCA–positives. *Presse Med* 2005; 34: 1013–22.

31. **A. Millet,**
Rôle pro-inflammatoire et immunomodulateur de la protéinase 3 membranaire exprimée au cours de l'apoptose : implications dans la granulomatose avec polyangéite. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes – Paris V, 2014.
32. **V. Witko-Sarsata, A. Rocchianca, L. Mouthon,**
Le polynucléaire neutrophile dans les vascularites associées aux ANCA. Revue Francophone Des Laboratoires – Mai 2014 – N°462.
33. **R. Duane, C. Schultz and E. Tozman,**
Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Major Autoantigens, Pathophysiology, and Disease Associations. Arthritis and Rheumatism Vol 25, No 3; December 1995.
34. **NR. Rose, C. Bona,**
Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today. 1993; 14: 426–30.
35. **L. Mouthon, A. Millet, A. Régent, M. Pederzoli-Ribeil, V. Witko-Sarsat,**
Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. Presse Med. 2012; 41: 996–100.
36. **X. Puéchal,**
Vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires. Revue du Rhumatisme 74 (2007) 824–832.
37. **Y. Renaudineau, D. Beauvillard a, I. Ségalena, b, C. Leroyerc, Y. Le Meurb, P. Youinou,**
Les ANCA (typiques ou non) en pratique médicale courante. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26, 27–34.
38. **Y. Deguillaume, Y. Renaudineau, L. Chaline, A. Saraux, J.-B. Nousbaum, P. Youinou,**
Stratégie d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique Les nouveaux ANCA : leur mode d'emploi. Immuno-analyse et biologie spécialisée 21 (2006) 301–307.
39. **T. Iida, T. Adachi, T. Tabeya, S. Nakagaki, T. Yabana, A. Goto,**
Rare type of pancreatitis as the first presentation of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis. World J Gastroenterol. 2016 Feb 21;22(7):2383–90.
40. **F. Oksran,**
Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (anca) : detection en immunofluorescence indirecte. Revue Française des Laboratoires, mars 2002, Supplément au N° 341.

41. **N. Rasmussen, C. SjiSlin, B. Isaksson, P.Bygren, Jorgen Wieslander,**
An ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Journal of Immunological Methods*, 127 (1990) 139–145.
42. **C.Pagnoux, P.Guilpain, L.Guillevin,**
Polyangéite microscopique. *Presse Med.* 2007; 36: 895–901.
43. **B. Terrier , C. Deligny, X. Puechal, B. Dunogué, P. Cohen, P. Godmer, et al,**
La granulomatose avec polyangéite (Wegener) selon l'origine géographique et ethnique : caractéristiques clinico-biologiques et profil évolutif. *La Revue de médecine interne* 35S (2014) A31–A85.
44. **F. Lhote,**
Syndrome de Churg et Strauss. *Presse Med.* 2007; 36: 875–89.
45. **G.MartínezTélez , B. Torres Rives, S.Rangel Velázquez, V. SánchezRodríguez, MA.Ramos Ríos, et al,**
Antineutrophil cytoplasm antibody: positivity and clinical correlation. *ReumatolClin.* 2015 Jan–Feb;11(1):17–21.
46. **A. Greco, C. Marinelli, M. Fusconi, GF. Macri, A. Gallo, A. De Virgilio, et al,**
Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J ImmunopatholPharmacol.* 2015 ;pii: 0394632015617063.
47. **GS.Hoffman, GS.Kerr, RY.Leavitt, CW.Hallahan, RS.Lebovics, WD.Travis, et al,**
Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med.* 1992 ; 116(6):488–98.
48. **A. Braham, M. H.Houman, L.Rais, I. Ben Ghorbel, M.Lamloum, M.Miled,**
Vascularites à ANCA induites par le Benzylthioracil. *Presse Med* 2004; 33: 1331–3.
49. **M. Frigui, M. Kechaou, S. Haddouk, A. Masmoudi, N. Kaddour, H. Masmoudi, et al,**
Vascularite à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles induite par le benzylthiouracile : étude de trois observations et revue de la littérature. *Annales d'Endocrinologie* 69 (2008) 517–522.
50. **M.Hachicha, T. Kammoun, W. Ben Romdhane, R. Ben Abdallah, A.Mahfoudh, K.Kammoun, et al,**
Vascularite avec atteinte rénale et anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) après prise de benzylthio-uracile chez l'enfant. *Néphrologie & Thérapeutique* 3 (2007) 147–151.

51. **P. Guilpaina, C. Maldinia, L. Guillevina,**
Rôle pathogène des anticorps antimyéloperoxydase. *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 411–415.
52. **L. Benarous, B. Terrier, X. Puéchal, B. Dunogué, P. Cohen, C. Le Jeune, et al,**
Influence du tabac sur le phénotype clinicobiologique des vascularites associées aux ANCA au diagnostic. *La Revue de médecine interne* 35S (2014) A16–A95.
53. **KE Sada, M Yamamura, M Harigai, T Fujii, H Dobashi, Y Takasaki, et al,**
Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res.* 2014 ; 16(2):R101.
54. **I Es–qalli, I Laouad, I Essaadouni,**
Rein et vascularite: Prévalence et pronostic. Thèse N°45/12 faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech ; 2012.
55. **RA Sinico, L Di Toma, U Maggiore, P Bottero, A Radice, C Tosoni, et al,**
Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg–Strauss syndrome. *ArthritisRheum.* 2005 ; 52(9):2926–35.
56. **C Pagnoux, A Mahr, MA Hamidou, JJ Boffa, M Ruivard, JP Ducroix, et al,**
Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA–associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790–803.
57. **A Vizjak, T Rott, M Koselj–Kajtina, B Rozman, S Kaplan–Pavlovic, D Ferluga,**
Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA–associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;41(3):539–49.
58. **LF Quintana, NS Pérez, E De Sousa, LM Rodas, MH Griffiths, M Solé, D Jayne,**
ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA–associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Sep;29(9):1764–9.
59. **P Vanhille, L.Vrigneaud, T.Quéméneur,**
Vascularites rénales associées aux ANCA. *Presse Med.* 2012; 41: 247–253
60. **AE Berden, F Ferrario, EC Hagen, DR Jayne, JC Jennette, K Johet al,**
Histopathologic classification of ANCA–associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1628–36.

61. **F. Jaziri, M. Najjar, S. Barbouche, M. Mahfoudhi, M. Eleuch, M. Khedher et al,**
Manifestations ostéo-articulaires au cours des vascularites à ANCA: à propos de 65 cas.
La Revue de médecine interne 36S (2015) A100–A211.
62. **RM Dennert, P van Paassen, S Schalla, T Kuznetsova, BS Alzand, JA Staessen, et al,**
Cardiac involvement in Churg–Strauss syndrome.ArthritisRheum 2010;62:627–34.
63. **N Kagiya, N Takayanagi, T Kanauchi, T Ishiguro, T Yanagisawa, Y Sugita,**
Antineutrophil cytoplasmic antibody–positive conversion and microscopic polyangiitis
development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.BMJ Open Respir Res.
2015;2:e000058.
64. **B Hervier, C Pagnoux, C Agard, et al,**
Pulmonary fibrosis associated with ANCA–positive vasculitides. Retrospective study of 12
cases and review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68:404–7
65. **A Schnabel, M Reuter, E Csernok, C Richter, WL Gross,**
Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of
disease activity. EurRespir J. 1999;14:118–24
66. **P Guilpain, C Chereau, C Goulvestre, et al,**
The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic
polyangiitis. EurRespir J. 2011;37:1503–13.
67. **GE Tzelepis, M Kokosi, A Tzioufas, et al,**
Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis.EurRespir J.
2010;36:116–21.
68. **A Churg, K Zay, S Shay, et al,**
Acute cigarette smoke–induced connective tissue breakdown requires both neutrophils
and macrophage metalloelastase in mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002;27:368–74.
69. **Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H Interstitial Lung Disease with ANCA–**
associated Vasculitis. Clin Med Insights CircRespirPulm Med. 2015 Sep 23;9(Suppl 1):51–
6.
70. **N. Ghrairi, H. Bouakkez, I. Nahdi, A. Dahmouni, S. Yalaoui,**
Les anticorps anti–cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en pneumologie.
Immuno–analyse et biologie spécialisée (2011) 26, 137–142.

71. **LF Flores–Suarez, J Cabiedes, AR Villa, FA Van der Woude, J Alcocer–Varela,**
Prevalence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:223–9.
72. **L Teixeira, A Mahr, F Jaureguy,**
Low seroprevalence and poor specificity of antineutrophil cytoplasmic antibodies in tuberculosis. *Rheumatology* 2005;44:247–50.
73. **L Dannenberg, M Haubitz, T Schaberg, S Hummel,**
Pulmonary tuberculosis and ANCA (abstract). *ClinExpImmunol* 1998;112:3.
74. **J Fäldt, C Dahlgren, A Karlsson, AM Ahmed, DE Minnikin, M Ridell,**
Activation of human neutrophils by mycobacterial phenolic glycolipids. *ClinExpImmunol* 1999;118:253–60.
75. **HK Choi, PA Merkel, AM Walker, JL Niles,**
Drug associated antineutrophil cytoplasmic antibody–positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:405–13.
76. **V. Cottina, Ch. Khouatraa, L. Kiakouamaa, J.–F. Cordiera,**
Vascularites pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2011), 3, S67–S75.
77. **A Wludarczyk, W Szczeklik,**
Neurological manifestations in ANCA–associated vasculitis – assessment and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2016 Apr 4:1–3.
78. **S. Aziza, N. Tahiri–Jouti, R. Ibn Moufti, H. Fellah, M. Oudghiri, A. Nayad, et al,**
ANCA (Anti–NeutrophilCytoplasmicAntibodies) et pathologies neurologiques associées. *Immuno–analyse et biologie spécialisée* (2012) 27, 254–259
79. **XinGang, Ming–hui Zhao, and Hai–yan Wang,**
Detection Rate and Antigenic Specificities of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Chinese Patients with Clinically Suspected Vasculitis. *ClinDiagn Lab Immunol.* 2004 May; 11(3): 559–562.
80. **P–Y Brillet, M. Brauner,**
Imagerie pulmonaire dans les vascularites associées aux ANCA. *Presse Med.* 2007; 36: 907–12.

81. **BHervier, MHamidou, JHaroche, CDurant, AMathian, ZAmoura,**
Systemic lupus erythematosus associated with ANCA-associated vasculitis: an overlapping syndrome? *Rheumatol Int.* 2012 Oct;32(10):3285–90.
82. **JEKim, SJPark, JIShin,**
The role of interleukin-17 in the associations between systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis: Comment on: systemic lupus erythematosus associated with ANCA-associated vasculitis: an overlapping syndrome? *Rheumatol Int.* 2014 May; 34(5): 709–10.
83. **VDPradhan, SSBadakere, LSBichile, AFAlmeida,**
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *J Assoc Physicians India.* 2004 Jul;52:533–7.
84. **HJChin, CAhn, CSLim, HKChung, JGLee, YWSong, HSLee, JSHan, SKim, JSLee,**
Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2000 Jan–Feb;20(1):57–63.
85. **HFPan, XHFang, GCWu, WXLi, XFZhao, XPLi, JHXu, DQYe,**
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in new-onset systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Inflammation.* 2008 Aug;31(4):260–5.
86. **A. Chauveau, N. Delaperrière, F. Cholet, A. Binard, P. Youinou, Y. Renaudineau,**
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quels autoanticorps choisir ? *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2009) 24, 24–31
87. **A Breton, JP Olives, JP Hugo, F Oksman, N Johannet, J Ghisolfi, J Navarro, JIP Cézard,**
Intérêt des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) de l'enfant. *Groupe francophone d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique* (1996).
88. **J.Draibe, A. D Salama,**
Association of ANCA associated vasculitis and rheumatoid arthritis: A lesser recognized overlap syndrome. *SpringerPlus* (2015) 4:50
89. **B SonelTur, N. Süldür, S. Ataman, H. Tutkak, M. BirolAtay, N. , enDüzgün,**
Anticorps anticytoplasme des polynucléaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : corrélations avec les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques. *Revue du Rhumatisme* 71 (2004) 359–364.

90. **YHRho, SJChoi, YHLee, JDJi, GGSong,**
Scleroderma associated with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* 2006 Mar;26(5):465–8.
91. **ATahiat, RDjidjik, AAbdessmed, YMellal, ANebbab, MGHarnaout, MGhaffor, ALadjouze,**
Clinical relevance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Algerian scleroderma patients. *Joint Bone Spine.* 2013 Oct;80(5):547–8
92. **TQuéméneur, LMouthon, PCacoub, OMeyer, UMichon–Pasturel, PVanhille, et al,**
Systemic vasculitis during the course of systemic sclerosis: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2013 Jan;92(1):1–9.
93. **ECDerrett–Smith, SINihtyanova, JHarvey, ADSalama, CPDenton,**
Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Oct;52(10):1824–31.
94. **LTonneijck, ATanna, CDPusey,**
Antineutrophil cytoplasm antibody–positive pulmonary–renal syndrome in a patient with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2013 Jun 13;2013. pii: bcr2012008099.
95. **ASAnand, PBJoseph, EVera–Vazquez,**
A case of pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis, scleroderma sine scleroderma and ANCA associated vasculitis. *Springerplus.* 2014 Sep 10;3:513.
96. **MJelusić, LKostić, MFrković, MDavidović, IMalčić,**
Vasculitides in childhood: a retrospective study in a period from 2002 to 2012 at the department of paediatrics, university hospital centre zagreb. *Reumatizam.* 2015;62(2):6–10.
97. **ASSacri, TChambaraud, BRanchin, BFlorkin, HSée, SDecramer, et al,**
Clinical characteristics and outcomes of childhood–onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30 Suppl 1:i104–12.
98. **L. Allard, C.Polib, G. Champion, J–L.Giniès, J–F. Subra, A. Chevailler,**
Les maladies associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles en pédiatrie. *Revue Francophone Des Laboratoires – Juillet/Aout 2014 – N°464 Bis.*
99. **JDFinkielman, PAMerkel, DSchroeder, et al,**
Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 (9):611–9.

100. **J Sanders, MGHuitma, CGKallenberg, et al,**
Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45(6):724-9.
101. **SLionaki, ERBlyth, SLHogan, et al,**
Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides : the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64(10): 3452-62.
102. **BTerrier, D Saadoun, DSene, et al,**
Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68(10):1564-71.
103. **GTomasson, PCGrayson, ADMahr, et al,**
Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 ; 51(1):100-9.
104. **L. F. Flores-Suarez,**
Les titres d'ANCA répétés peuvent-ils prédire la rechute des vascularites ANCA positives ? *Presse Med* 2005; 34: 1541-4.

قسم الطبیب

أقسم بالله العظیم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال بإذلاً

وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى. وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.



كلية الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

سنة ٢٠١٦

أطروحة رقم ٧٤

المميزات المناعية والسريرية لالتهاب الأوعية الدموية المرتبطة بالأجسام المضادة الموجهة ضد النوى مستضدات هيولي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم ٢١ / ٠٦ / ٢٠١٦

من طرف

الآنسة فاطمة واشكاظ

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

: الكلمات الأساسية

الأجسام المضادة-الأشكال السريرية -التشخيص المناعي - التهاب الأوعية الدموية

اللجنة

الرئيسة

إ. آيت الصاب

السيدة

أستاذة في طب الأطفال

المشرف

ب. أدمو

السيد

أستاذ مبرز في أمراض المناعة

الحكام

إ. العواد

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الكلي

م. زحلان

السيدة

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

