



GIGALAB

We Move Behind **Science**

N° 9 - Juin 2016



GIGALAB

We Move Behind **Science**

NEWSLETTER



📍 Espérance 2, Rue 3, N° 43
Ain Sebaâ, Casablanca - Morocco
📞 Tél.: +212 522 34 03 15
+212 522 35 29 22
📠 Fax: +212 522 34 03 11
🌐 www.gigalab.ma



Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en dehors des vascularites, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et des hépatopathies



Daniela LAKOMY, Nils-Olivier OLSSON

Laboratoire d'Immunologie, Plateau Technique de Biologie, Centre Hospitalier Universitaire, BP 37013, 21070 DIJON Cedex

Abréviations

ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody

BPI : bactericidal/permeability increasing protein

FDA : Food & Drug Administration

MPO : myéloperoxydase

PR3 : protéinase 3

PTU : propylthio-uracile

TNF α : tumor necrosis factor alpha

Comme indiqué dans les chapitres précédents, les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont devenus des marqueurs classiques de certaines vascularites et sont rencontrés dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et certaines atteintes hépatiques. Mais leur présence a également été rapportée dans d'autres situations pathologiques, en particulier au cours de certains traitements médicamenteux, et au cours d'infections. Leur mise en évidence peut alors faire évoquer à tort l'existence de l'une des vascularites systémiques précédemment décrites. Ces ANCA peuvent exercer le même rôle pathogène que dans les vascularites systémiques idiopathiques. Cependant, dans ces situations, ils ne sont pas toujours associés à des lésions de vascularites.

1. ANCA et médicaments

De nombreux médicaments, appartenant à presque toutes les classes pharmacologiques, ont été incriminés dans l'apparition d'ANCA, eux-mêmes souvent associés à des vascularites (tableau I). Les plus fréquemment cités sont des molécules utilisées dans les traitements antithyroïdiens, en particulier le propylthio-uracile (PTU) avec plus d'une centaine de cas décrits [1]. Mais des antibiotiques comme la minocycline, des psychotropes comme la clozapine, des anti-inflammatoires comme la sulfasalazine, la D-Pénicillamine ou des anti-TNF α peuvent également

Tableau I : principaux médicaments incriminés dans l'apparition d'ANCA

Médicament	Références
Adalimumab	44-46
Allopurinol	47
Atorvastatine	48
Benzylthio-uracile	49-51
Carbimazole	52-54
Céfotaxime	55
Cimétidine	56, 57
Ciprofloxacine	58
Etanercept	44, 46
Hydralazine*	59-62
Indométhacine	63
Infliximab	44, 46, 64
Levamisole	65-67
Méthimazole*	68, 69
Minocycline	5, 70-72
Oméprazole	73
Pantoprazole	74
D-Pénicillamine	2, 67, 75
Phénytoïne	67, 76
Pimagédine*	67
Propylthio-uracile	53, 77-84
Sulfasalazine	85, 86
Thioridazine*	87
L-Tryptophane*	88

*ces molécules ne sont pas/plus commercialisées en France

induire des vascularites et des ANCA.

Plusieurs éléments doivent être recherchés pour pouvoir évoquer la responsabilité d'un médicament dans l'apparition d'un tableau clinique ou d'une ano-

malie biologique. Il s'agit 1) de la chronologie entre la prise médicamenteuse et l'anomalie constatée, 2) de la disparition de l'anomalie (dans un délai variable) après l'arrêt du médicament, et 3) de la réapparition de l'anomalie en cas de réintroduction du même médicament. Dans le cas des ANCA et des vascularites associées, force est de constater que dans de nombreuses études ces éléments ne sont pas clairement établis. D'une part l'absence d'ANCA avant l'introduction du médicament est rarement documentée. D'autre part leur persistance, comme celle de la vascularite associée, est parfois constatée longtemps après l'arrêt du traitement [2]. De plus à l'arrêt du traitement incriminé un relais par des corticoïdes ou autres immunosuppresseurs est souvent mis en place pour faire régresser les lésions de vascularite, et il est donc difficile de déterminer si la disparition des ANCA est due à l'arrêt du médicament ou à ce traitement immunosuppresseur. Enfin, pour des raisons évidentes, la réintroduction du médicament incriminé est très rarement tentée. Si d'assez nombreuses observations d'ANCA et de vascularites chez des sujets recevant certains médicaments ont été publiées, la relation de cause à effet entre le traitement et ce tableau clinicobiologique est rarement démontrée.

Les ANCA mis en évidence au cours de ces vascularites induites par les médicaments donnent le plus souvent un marquage de type P-ANCA ou P-ANCA atypique en immunofluorescence indirecte, et reconnaissent les mêmes antigènes que les ANCA des vascularites systémiques idiopathiques : la myéloperoxydase (MPO) surtout, mais aussi l'élastase, la cathepsine G, la bactericidal/permeability increasing protein (BPI), le lysozyme ou la lactoferrine. Certains sérums reconnaissent plusieurs de ces antigènes. Quelques cas d'anticorps donnant un aspect C-ANCA et reconnaissant la protéinase 3 (PR3) ont également été rapportés. La caractérisation de l'aspect de fluorescence et l'identification des antigènes reconnus par ces ANCA ne permettent donc pas d'affirmer ou d'infirmer le caractère iatrogène des vascularites qui leur sont associées. En revanche dans ces vascularites induites les ANCA reconnaissent souvent plusieurs cibles antigéniques, ce qui est rarement le cas dans les vascularites idiopathiques. Cette polyspécificité peut donc aider à différencier ces deux types de vascularites [3]. De plus d'autres autoanticorps (antinucléaires, anti-histones, anti-cardiolipides) sont volontiers retrouvés dans les syndromes induits par les antithyroïdiens alors qu'ils sont rares dans les vascularites systémiques idiopathiques [4].

Les vascularites associées à ces ANCA induits par un médicament sont en général moins sévères que les vascularites systémiques idiopathiques. Elles tou-

chent le plus souvent la peau, avec des tableaux de purpura, de livedo, de nécroses cutanées. D'autres atteintes, isolées ou associées à l'atteinte cutanée, ont été décrites en particulier au niveau des reins (glomérulonéphrites) ou des poumons (hémorragies pulmonaires, infiltrats). Ces vascularites peuvent s'intégrer dans un tableau de lupus induit : c'est le cas pour les lupus induits par la minocycline [5].

Les mécanismes pathogènes des ANCA dans ces vascularites secondaires sont probablement les mêmes que dans les vascularites systémiques idiopathiques. En revanche les mécanismes par lesquels des traitements médicamenteux induisent la production des ANCA chez certains patients sont largement spéculatifs. De plus il est difficile de faire la part du traitement et celle de la maladie sous-jacente dans cette production d'anticorps. Ainsi, dans une série espagnole, des ANCA ont été mis en évidence chez 67 % des patients atteints de maladie de Basedow et encore non traités [6]. Cette fréquence très élevée doit cependant être considérée avec prudence, d'autres auteurs n'ayant pas retrouvé d'ANCA chez des patients avant traitement de leur maladie de Basedow [7, 8].

L'apparition d'ANCA après la mise en place d'un traitement médicamenteux ne s'accompagne pas toujours de signes de vascularite. Ainsi dans une étude prospective japonaise portant sur soixante-treize patients atteints de maladie de Basedow et qui n'avaient pas d'ANCA sériques au moment du diagnostic, le traitement par PTU n'a fait apparaître ces anticorps que chez trois d'entre eux et un seul a développé une vascularite [8].

Mentionnons enfin le cas particulier des syndromes de Churg et Strauss apparus chez des asthmatiques recevant des antagonistes de leucotriènes (zafirlukast, montelukast et pranlukast). La responsabilité de ces molécules n'a pas été formellement démontrée et, après quelques années de controverse, la FDA a conclu à l'innocuité de ces molécules [9].

2. ANCA et infections

La présence d'ANCA a été rapportée au cours ou au décours d'un certain nombre d'infections. Les agents infectieux les plus fréquemment en cause sont les mycobactéries, mais des ANCA ont été décrits au cours d'infections par d'autres bactéries, des virus, des champignons, des parasites (tableau II). La fréquence des ANCA est très variable selon l'agent infectieux considéré. Dans une étude taïwanaise, c'est plus de la moitié des sujets infectés par le virus de l'hépatite C qui avaient des ANCA, essentiellement de spécificité anti-PR3 [10].

Tableau II : principales infections incriminées dans l'apparition d'ANCA sériques

Maladie infectieuse	Références
Amibiase	89
Aspergillose	90
Endocardite bactérienne (rickettsie, S. aureus ou streptocoque)	12, 13, 42, 91, 92
Hépatite C	10
Histoplasmose	93
Lèpre	94
Leptospirose	95
Malaria	96
Parvovirus B19	97
Pseudomonas	98
Sporotrichiose pulmonaire	99
Tuberculose	11
VIH	100

Les ANCA associés à ces infections peuvent donner un aspect cytoplasmique ou périmucléaire en IFI. De nombreuses spécificités différentes peuvent être retrouvées (BPI, cathepsine G, élastase), mais ils sont assez souvent de spécificité anti-PR3 ou anti-MPO et peuvent faire évoquer l'existence de l'une des vascularites systémiques à ANCA précédemment décrites. De plus certaines infections pulmonaires, en particulier la tuberculose, peuvent donner une symptomatologie compatible avec une granulomatose de Wegener. La mise en évidence de C-ANCA de spécificité anti-PR3 va renforcer cette suspicion et peut faire errer le diagnostic et retarder la mise en place du traitement adapté [11]. Ont également été rapportés des cas d'endocardite bactérienne associés à des C-ANCA anti-PR3 chez des patients qui présentaient des lésions de vascularite leucocytoclasique ou de glomérulonéphrite [12, 13].

Le rôle possible d'infections bactériennes dans le développement des classiques vascularites systémiques à ANCA a été évoqué (cf. article Physiopathologie). Selon certaines études, la majorité des patients atteints de maladie de Wegener sont des porteurs chroniques de *Staphylococcus aureus*, et chez ces patients les récives sont beaucoup plus fréquentes que chez les non porteurs [14]. Les superantigènes associés aux germes pathogènes pourraient être responsables du déclenchement des poussées de vascularite [15].

3. ANCA et facteurs d'environnement

Différents facteurs d'environnement, souvent liés à un contexte professionnel, ont été incriminés dans la production d'ANCA. L'association la mieux documentée concerne la silice. En 1990 Chevailler et al ont rapporté la présence d'ANCA de spécificité anti-MPO chez trois patients travaillant dans des ardoisères : ils étaient atteints de silicose pulmonaire et porteurs d'une glomérulonéphrite rapidement progressive [16]. Cette association entre glomérulonéphrite rapidement progressive et exposition à la silice a été bientôt confirmée par une étude cas-témoin italienne [17]. Par la suite plusieurs études ont établi un lien entre l'exposition à la silice dans différents contextes professionnels et le développement de vascularites à ANCA, qu'il s'agisse de glomérulonéphrite rapidement progressive, de granulomatose de Wegener, de maladie de Churg et Strauss ou de micropolyangéite [18-22]. Dans une étude cas-contrôle, l'exposition à la silice a été retrouvée chez 46 % des patients porteurs d'une vascularite à ANCA [19]. Le rôle exact de la silice dans le développement de ces vascularites à ANCA n'est pas élucidé. Expérimentalement, l'inhalation de particules de silice entraîne une infiltration des alvéoles pulmonaires par des leucocytes et la formation de granulomes, et induit l'apoptose de ces deux populations de cellules [23]. La silice a des propriétés d'adjuvant : en activant des lymphocytes T et B, des monocytes et des macrophages, la silice pourrait induire des réactions auto-immunes chez des sujets génétiquement prédisposés [24]. D'autres manifestations auto-immunes, avec des anticorps antinucléaires et parfois d'authentiques connectivites, ont également été décrites chez des patients professionnellement exposés à la silice [25, 26].

La responsabilité d'autres polluants ou facteurs environnementaux dans le développement de vascularites à ANCA a été évoquée : les travaux agricoles, en particulier l'élevage [21], l'exposition aux solvants [21], aux fumées [27], aux pesticides [27]. Les ANCA, avec ou sans vascularite associée, semblent également plus fréquents chez les sujets exposés à l'amiante [22, 28].

4. ANCA et néoplasies

Quelques cas d'ANCA associés à une affection néoplasique ont été rapportés (tableau III). Ces observations doivent être considérées avec prudence. D'une part elles sont très peu nombreuses et elles ne découlent pas de comparaisons systématiques avec des populations témoins. D'autre part certains patients présentaient également une maladie auto-

Tableau III : ANCA et néoplasies

Néoplasie	Références
Carcinome bronchique	101
Gammapathie monoclonale	29
Leucémie	30

immune [29], ou souffraient d'une infection au moment de la mise en évidence d'ANCA dans leur sérum [30]. La part de responsabilité de ces affections intercurrentes, des traitements reçus, et de la néoplasie dans la production d'ANCA chez ces patients reste donc incertaine.

5. Autres associations

L'usage de la cocaïne par inspiration peut entraîner des lésions destructrices de la cloison nasale et du palais. Des ANCA ont été mis en évidence dans le sérum d'utilisateurs de cocaïne présentant de telles lésions [31-33]. Initialement estimée à 28 % [31], leur fréquence a été réévaluée à 84 % en utilisant une combinaison de techniques d'immunofluorescence et ELISA [34]. Ces ANCA donnent le plus souvent un aspect P-ANCA en immunofluorescence, mais parfois il s'agit de C-ANCA, et l'aspect de fluorescence peut varier au cours du temps chez un même patient [34]. La cible préférentielle de ces ANCA est l'élastase [31, 33, 34]. Cette spécificité particulière constitue une aide précieuse pour le diagnostic différentiel entre syndrome induit par la cocaïne et granulomatose de Wegener dans laquelle les anticorps anti-élastase sont exceptionnels [34]. En effet les lésions ostéocartilagineuses induites par la cocaïne ressemblent à celles observées dans la maladie de Wegener. Dans de rares cas la présence d'Ac anti-PR3 rend le diagnostic différentiel plus délicat [35], et au moins deux cas de maladie de Wegener authentifiée par des biopsies ont été décrits chez des cocaïnomanes [34, 36]. Chez ces patients un rôle déclenchant de la cocaïne sur la maladie de Wegener a été suggéré [36]. Les infections nasales jouent probablement aussi un rôle dans la production d'ANCA chez les consommateurs de cocaïne : la plupart d'entre eux sont porteurs chroniques de *Staphylococcus aureus* [31]. Enfin le terme de pseudo-vascularite a été utilisé pour désigner chez un cocaïnomanne un tableau associant des ANCA et des lésions évocatrices de vascularite mais sans signes histologiques caractéristiques [37].

Une plus forte incidence de vascularites à ANCA chez les sujets allergiques a été rapportée par quelques équipes. Dans une étude anglaise, une association significative entre maladie de Wegener ou maladie de Churg et Strauss et des antécédents familiaux

d'atopie ou d'autres formes d'allergie avait été observée [38]. Dans une autre étude anglaise plus récente, une association entre maladie de Wegener et allergie médicamenteuse a été rapportée ; cette association n'était pas retrouvée pour les autres vascularites à ANCA ni pour les autres types de manifestations allergiques [21]. Des cytokines de type Th2 ont été incriminées dans l'initiation des vascularites à ANCA, ce qui pourrait constituer un lien avec l'atopie [39]. Cependant les études épidémiologiques qui ont conclu à ces associations sont très peu nombreuses et il n'est pas exclu qu'elles souffrent de biais de recrutement, en particulier pour les groupes contrôles.

Enfin la présence d'ANCA a été rapportée dans de nombreuses autres affections, en particulier d'autres vascularites et différentes maladies auto-immunes

Tableau IV : autres maladies dans lesquelles la présence d'ANCA a été rapportée

Maladie	Références
Arthrite juvénile idiopathique	102
Arthrite réactionnelle	103
Connectivite mixte	104, 105
Dermatomyosite/polymyosite	104
Erythema elevatum diutinum	42, 43
Fibrose rétropéritonéale	106
Glomérulonéphrite post-streptococcique	107
Hémosidérose pulmonaire idiopathique	108
Lupus érythémateux disséminé	40, 104, 105
Maladie de Behçet	109
Maladie de Castelman	42, 110
Maladie de Horton	111
Maladie de Kawasaki	112
Maladie de Takayasu	113
Mucoviscidose	105, 114
Néphropathie membraneuse	115
Polyarthrite rhumatoïde	104, 105
Polychondrite atrophiante	116
Purpura d'Henoch-Schönlein	41, 42
Pyoderma gangrenosum	43
Sarcoïdose	114
Sclérodermie systémique	104, 117
Spondylarthrite ankylosante	103
Syndrome de Felty	118
Syndrome de Gougerot-Sjögren	42, 104, 119
Syndrome de Sweet	43, 120
Syndrome des anti-phospholipides	104
Vascularite cryoglobulinémique	121
Vascularites cutanées	42

systemiques (tableau IV). La fréquence des ANCA dans ces affections est difficile à préciser : d'une part les publications portent souvent sur de petits nombres de patients, d'autre part les associations entre plusieurs maladies auto-immunes ou vascularites sont fréquentes, ainsi que les syndromes de chevauchement. Le plus souvent les ANCA retrouvés sont des P-ANCA typiques ou atypiques, parfois de spécificité anti-MPO, les C-ANCA anti-PR3 étant très rares. Dans une étude portant sur 120 patients lupiques, des ANCA ont été observés dans 25 % des sérums : tous donnaient un aspect P-ANCA, les cibles reconnues étaient la lactoferrine, l'élastase ou le lysozyme, et leur présence n'était pas corrélée à l'existence d'une vascularite [40]. Les ANCA mis en évidence sont parfois de classe IgA, avec ou sans IgG : c'est le cas en particulier pour certaines affections cutanées [41-43].

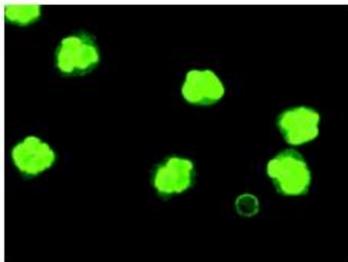
6. Conclusion

En dehors des classiques vascularites systémiques idiopathiques à ANCA et des affections digestives évoquées dans les chapitres précédents, de nombreuses situations pathologiques et différents facteurs d'environnement peuvent être à l'origine d'ANCA sériques. Il importe donc de ne pas méconnaître ces sources de « faux positifs » : la présence d'ANCA n'est pas synonyme de vascularite systémique, même s'ils donnent un aspect typique en immunofluorescence, et même s'ils sont de spécificité anti-MPO ou anti-PR3.

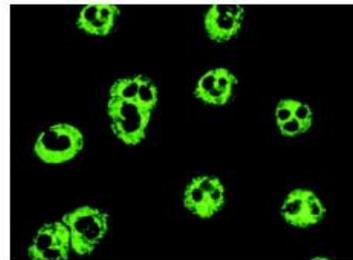
Références

- [1] Gao Y, Zhao MH. Review article: drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology*. 2009;14:33-41.
- [2] Locke IC, Worrall JG, Leaker B, Black CM, Cambridge G. Autoantibodies to myeloperoxydase in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1997;24:86-9.
- [3] Wiik A. Methods for the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Recommendations for clinical use of ANCA serology and laboratory efforts to optimise the informative value of ANCA tests results. Springer Semin Immunopathol. 2001;23:217-29.
- [4] Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, Zoric S, Bukilica M. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R1075-81.
- [5] Lawson TM, Amos N, Bulgen D, Williams BD. Minocycline-induced lupus: clinical features and response to rechallenge. *Rheumatology*. 2001;40:329-35.
- [6] Guma M, Salinas I, Reverter JL, Roca J, Valls-Roc M, Juan M, et al. Frequency of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' disease patients treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2141-6.
- [7] Sera N, Ashizawa K, Ando T, Abe Y, Ide A, Usa T, et al. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2000;10:595-9.
- [8] Noh JY, Asari T, Hamada N, Makino F, Ishikawa N, Abe Y, et al. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol*. 2001;54:651-4.
- [9] Mor A, Pillinger MH, Wortmann RL, Mitnick HJ. Drug-induced arthritic and connective tissue disorders. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:249-64.
- [10] Wu YY, Hsu TC, Chen TY, Liu TC, Liu GY, Lee YJ, et al. Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol*. 2002;128:347-52.
- [11] Flores-Suárez LF, Cabiedes J, Villa AR, van der Woude FJ, Alcocer-Varela J. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis. *Rheumatology*. 2003;42:223-9.
- [12] Subra JF, Michelet C, Laporte J, Carrere F, Reboul P, Cartier F, et al. The presence of cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence or association? *Clin Nephrol*. 1998;49:15-8.
- [13] Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum*. 2000;43:226-31.
- [14] Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994;120:12-7.
- [15] Cohen Tervaert JW, Popa ER, Bos NA. The role of superantigens in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:24-33.
- [16] Chevaillier A, Carrere F, Renier G, Hurez D,

ANCA en immunofluorescence



pANCA ethanol-fixed



cANCA ethanol-fixed

AESKUSLIDES® ANCA Ethanol (REF 54.200) and ANCA Formalin (REF 54.201)

The initial step in serological diagnosis of autoimmune vasculitides. The IFA screening for specific immunofluorescence ANCA patterns on ethanol and formalin fixed substrates differentiates ANCAs and ANAs (antinuclear antibodies). Each kit contains specific controls for C-ANCA and P-ANCA.



ANCA en ImmunoDOT



Résultat prêt dans une heure
Rendu dans les 24 heures



We Apply Science

ANCA en ImmunoBLOT

AESKUBLOT® Vasculitis Pro (REF 4002)

The latest addition to the AESKU.DIAGNOSTICS Vasculitis test line includes an immunoblot for the efficient profile testing of autoimmune vasculitis: Aeskublot Vasculitis Pro for the simultaneous detection of MPO, PR3 and GBM is suited for both: sensitive screening and discriminating between vasculitis and Goodpasture syndrome / GBM disease⁹.

For easy interpretation of the Aeskublots, AESKU.DIAGNOSTICS provides the dedicated evaluation software AESKU.SCAN.

