

## AC ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES - ANCA

### DEFINITION

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Ce sont des marqueurs diagnostiques des vascularites, dont ils ont changé le diagnostic et la classification.

Ils sont également utiles au diagnostic de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et parfois d'hépatopathies auto-immunes. Leur dépistage s'effectue en immunofluorescence (IFI) sur des frottis de polynucléaires humains fixés à l'éthanol et permet de définir 3 types d'anticorps en fonction de la localisation de la fluorescence : c-ANCA (fluorescence cytoplasmique), p-ANCA (fluorescence périnucléaire) et x-ANCA (ANCA atypique).

**Synonymes** : ANCA (*Anti-neutrophil-cytoplasmic antibodies*), ACPN (anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires) ; c-ANCA, p-ANCA, x-ANCA (parmi les x-ANCA, certains ont été dénommés NANA pour *Nuclear anti-neutrophil antibodies*).

### BIOPATHOLOGIE

Les ANCA sont associés à différentes pathologies.

#### ■ Vascularites systémiques nécrosantes

C'est un groupe hétérogène de maladies donnant une lésion inflammatoire de la paroi vasculaire. Les formes primitives (idiopathiques) sont habituellement classées en fonction de la nature et de la taille des vaisseaux atteints.

- Gros vaisseaux : maladie de Horton et maladie de Takayasu.
- Vaisseaux de calibre moyen : périartérite noueuse, syndrome de Kawasaki.
- Vaisseaux de petit calibre : granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement dénommée maladie de Wegener), Syndrome de Churg et Strauss, polyangéite microscopique, purpura de Henoch-Schönlein, cryoglobulinémie essentielle, vascularite leucocytoclasique cutanée.

Par ailleurs, des formes de vascularites peuvent être secondaires à des infections (virus de l'hépatite B, streptocoques), à des prises médicamenteuses (pénicilline, sulfamides) ou à certaines pathologies systémiques (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde...).

Les ANCA sont classiquement retrouvés au cours des vascularites touchant les vaisseaux de moyen et petit calibre. Ce sont d'excellents marqueurs diagnostiques de la GPA (l'aspect est c-ANCA en IFI et la spécificité anti-PR3).

Ils se rencontrent également dans les syndromes de Churg et Strauss, les polyangéites microscopiques ou les glomérulonéphrites nécrosantes focales ou glomérulonéphrites nécrosantes à croissants (l'aspect est le plus souvent p-ANCA et la spécificité anti-MPO).

Leur implication dans la physiopathologie de ces maladies est bien documentée : leur transfert passif chez la souris suffit à induire des lésions. Chez l'homme, les anti-PR3 sont capables d'activer les polynucléaires et participent à la constitution des lésions.

#### ■ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et hépatopathies auto-immunes

Des ANCA «atypiques» sont détectés au cours de la rectocolite hémorragique (RCH) et leur recherche participe, en association avec celle des anticorps *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), au diagnostic différentiel entre la RCH et la maladie de Crohn (*cf. fiche correspondante*).

Ils sont également détectés au cours de la cholangite sclérosante primitive (elle-même parfois associée à la RCH).

#### ■ Infections

Des ANCA sont détectés de manière transitoire au cours de diverses infections (endocardites, infections respiratoires, paludisme, infection par le VIH).

#### ■ Médicaments, toxiques

Des cas de vascularites avec ANCA ont été rapportés au cours de traitements par différentes molécules (hydralazine, propylthiouracyl, D-pénicillamine, oméprazole, clozapine, minocycline...) et en cas d'exposition à la silice.

### INDICATIONS DU DOSAGE

- **Vascularites nécrosantes systémiques** : la recherche des ANCA est indiquée en présence de signes de glomérulonéphrite ou d'hémorragie intra-alvéolaire. Ils ont également un intérêt pour le suivi thérapeutique des malades et le diagnostic des rechutes.

- Diagnostic différentiel des **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** (RCH/Maladie de Crohn) et diagnostic de la **cholangite** sclérosante primitive (test de deuxième intention).

- NB : pour le laboratoire, il est important de savoir si la demande d'ANCA s'inscrit dans un contexte de vascularite, auquel cas il convient de s'intéresser aux c-ANCA et aux p-ANCA, avec dosages complémentaires des spécificités anti-PR-3 et anti-MPO, ou bien dans le contexte d'une maladie inflammatoire chronique de

l'intestin (MICI) où les ANCA recherchés (x-ANCA) nécessitent la mise en œuvre de techniques spécifiques.

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT

Tube sec (sérum).

### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement ?

Souffrez-vous de problèmes rénaux et pulmonaires, ou de troubles intestinaux ?

### ■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Conservation et transport du sérum : à + 4 °C.

## METHODES DE DOSAGE

Le dépistage des ANCA s'effectue au 1/20<sup>e</sup> par immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis de polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol. En cas de positivité, on détermine l'aspect c-ANCA si la fluorescence est granuleuse diffuse cytoplasmique, p-ANCA si elle est périnucléaire et x-ANCA ou p-ANCA «atypique» si elle est périnucléaire avec un liseré fin. La présence d'x-ANCA ne sera affirmée qu'après confirmation sur frottis fixés au formol (où la fluorescence disparaît) et frottis fixés au méthanol (où la fluorescence réapparaît sous la forme d'un fin liseré périnucléaire).

Les anticorps antinucléaires, même à titre faible, interfèrent en donnant une fluorescence périnucléaire ou marquant tout le noyau. Cet aspect se retrouve aussi dans les rares cas d'anticorps dirigés spécifiquement contre les polynucléaires neutrophiles humains (GS-ANA).

Aspect	Ethanol	Formol	Méthanol
<b>c-ANCA</b>	Cytoplasmique granuleuse	Cytoplasmique granuleuse	Cytoplasmique granuleuse
<b>p-ANCA</b>	Périnucléaire	Cytoplasmique granuleuse	Négatif
<b>x-ANCA</b>	Périnucléaire	Négatif	Périnucléaire
<b>Nucléaire et GS-ANA*</b>	Nucléaire / périnucléaire	Nucléaire / périnucléaire	Nucléaire / périnucléaire

\* *Granulocyte specific – ANA*

La cible des c-ANCA est dans 95 % des cas, la protéinase 3 (PR3), plus rarement l'antigène cap57 (ou BPI : *bacterial permeability increasing protein*). Les p-ANCA sont dans la majorité des cas dirigés contre la myéloperoxydase (MPO) ou contre d'autres antigènes comme la lactoferrine, la cathepsine G ou l'élastase. Seules les spécificités MPO et PR3 sont recherchées en routine par technique ELISA, Dot Blot ou immunofluorimétrie en flux sur le Bioplex®. La mise en évidence des autres spécificités, techniquement

## AC ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

possible, n'a pas d'intérêt diagnostique.

Les x-ANCA n'ont pas de cible antigénique clairement identifiée, et ne peuvent se rechercher qu'en IFI.

## VALEURS DE REFERENCE

Les seuils de positivité varient selon les laboratoires entre 20 et 40 en IFI.

En ELISA, il n'y a pas de standard international et les résultats sont rendus en unités arbitraires.

## INTERPRETATION

### ■ INTERFERENCES ANALYTIQUES

■ **En IFI** : il est difficile de distinguer les aspects typiques et les aspects associés aux anticorps anti-nucléaires ou présents au cours de certaines infections, en cas d'hypergammaglobulinémie ou en présence de complexes immuns circulants. Les résultats positifs devront impérativement être confirmés par le dosage des anti-MPO et PR3.

Il existe également des cas de faux négatifs. Aussi, en cas de forte suspicion clinique, un résultat négatif en IFI pourra être vérifié en ELISA.

### ■ ANCA POSITIFS ET PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE

#### ■ Intérêt diagnostique

Les c-ANCA de titre élevé sont principalement retrouvés au cours de la GPA (Wegener) ; ils ont le plus souvent une spécificité anti-PR3. Ce sont des marqueurs très spécifiques (97 %) et sensibles (81 %) de cette maladie. Attention, ils peuvent être négatifs au début de la maladie, lorsque celle-ci est localisée et/ou peu active.

Les c-ANCA sont également détectés dans environ 30 % des polyangéites microscopiques, 10 % des syndromes de Churg et Strauss et moins de 10 % des périartérites noueuses. Ils ne sont pas retrouvés dans l'artérite de Takayasu.

Les p-ANCA sont retrouvés au cours de diverses pathologies, associés ou non à des signes de vascularites : polyangéite microscopique, glomérulonéphrites, syndrome de Churg et Strauss, périartérite noueuse, maladie de Wegener, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde...

Les x-ANCA sont principalement retrouvés au cours des MICI (dans 50 à 70 % des cas de rectocolite hémorragique et 2 à 20 % des cas de maladie de Crohn) et dans 40 à 70 % des cas de cholangite sclérosante primitive.

### ■ AU COURS DU SUIVI DES VASCULARITES

Il existe le plus souvent une corrélation entre le titre des anti-PR3 et l'activité de la granulomatose de Wegener : ce titre diminue après l'instauration du traitement et se

négative en quelques mois. En cas de rechute, le titre ré-  
 augmente, soit parallèlement à l'apparition des signes  
 cliniques soit plus précocement, annonçant la rechute.

Chez les patients traités par immunosuppresseur, le  
 diagnostic différentiel entre rechute et infection  
 intercurrente en cas d'élévation du titre des ANCA peut  
 nécessiter la prescription de dosages complémentaires  
 (C-réactive protéine...).

**Positivité des ANCA au cours des principales vascularites  
 systémiques (d'après LH Noël)**

	ANCA+ anti-PR-3 (%)	ANCA+ anti-MPO (%)	ANCA+, indéterminé (%)	ANCA négatifs (%)
<b>Granulomatose avec polyangéite (Wegener)</b>	75	15	5	5
<b>Syndrome de Churg et Strauss</b>	10	60		30
<b>Polyangéite microscopique</b>	45	45	5	5
<b>Périartérite noueuse</b>		15		85

**POUR EN SAVOIR PLUS**

- Noël L.H., *Les autoanticorps « anti-cytoplasme des polynucléaires »*, ANCA, Biotribune Mars 2004, n°9: 34-5.
- Rouquette A.M., *ANCA: auto-anticorps anti-MPO, auto-anticorps anti-PR3*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.
- Guillevin L., Pagnoux G., Guilpain P., *Classification des vascularites systémiques*, Presse med 2007 ;36 :845-853.
- Renaudineau Y. Beauvillard D. Ségalen I., Leroyer C., Le Meur Y., Youinou P., *Les ANCA (typiques ou non) en pratique médicale courante*, Immunoanalyse et biologie spécialisée, 2011 ;26 :27-34.

biomnis – biomnis