



HAL
open science

Elaboration d'un questionnaire de justification des demandes d'ANCA au CHU de Bordeaux en 2014 : impact sur le nombre de prescriptions et leur pertinence

Pascal Biscay

► To cite this version:

Pascal Biscay. Elaboration d'un questionnaire de justification des demandes d'ANCA au CHU de Bordeaux en 2014 : impact sur le nombre de prescriptions et leur pertinence. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01245180

HAL Id: dumas-01245180

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245180>

Submitted on 16 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

BISCAY Pascal

Né le 15 Août 1985 à Bordeaux (33)

Le 19 octobre 2015

**Elaboration d'un questionnaire de justification
des demandes d'ANCA
au CHU de Bordeaux en 2014 :
impact sur le nombre de prescriptions et leur pertinence**

Directeur de Thèse
Monsieur le Docteur Pierre Duffau

Membres du Jury

Dr. Cécile CONTIN-BORDES- (MCU-PH) Président du jury
Pr. Estibaliz LAZARO- (PU-PH) Rapporteur
Pr. Patrick MERCIE- (PU-PH) Juge
Dr. Pierre DUFFAU- (MCU-PH) Juge
Dr. Emmanuel RIBEIRO- (PH) Juge

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Cécile CONTIN-BORDES,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Votre disponibilité et votre aide précieuse m'ont permis de mener ce travail à bien. Soyez assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

A monsieur le Professeur Patrick MERCIÉ,

Je vous remercie pour vos enseignements tant au lit du malade que sur les bancs de l'université. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Estibaliz LAZARO,

Tu as accompagné mes premiers pas au sein de la médecine interne et de l'immunologie clinique, avec une gentillesse, un enthousiasme qui je l'espère ont été communicatifs. Je suis honoré de te compter au sein de ce jury et de t'avoir eue pour rapportrice. Sois assurée de ma plus grande estime.

A Monsieur le Dr Emmanuel RIBEIRO,

Ton calme, ta compréhension et tes compétences sont un bonheur pour les malades comme pour les personnes travaillant à tes côtés. Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Dr Pierre DUFFAU,

Le parfait mélange entre bonne humeur et rigueur, et l'assurance de manger à 12h30. Travailler avec toi est un plaisir, tant tu m'as appris. Reçois toute ma gratitude pour l'aide que tu m'as apportée pour ce travail et pour les relectures attentives. Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail. Sois assuré de ma plus grande estime.

A mes Parents, que j'aime

Papa, entre deux lumbagos, quelques dizaines de tonnes de petits pois brûlés et une ou deux manifestations «impressionnantes» de ton autorité paternelle, tu m'as transmis des valeurs fortes que je saurai respecter toute ma vie.

Maman, toi aussi quelques défauts, que je m'empresse souvent de souligner. Mais rassure-toi, le petit enfant qui t'attendait devant la porte des toilettes est encore quelque part au fond de moi.

A Papi,

Grâce à toi mon enfance a été remplie de ballades à vélo, de lancers d'haltères, à cause de toi j'étais persuadé que Superman avait des ailes. Mais tu as surtout été la première personne à me donner envie de faire médecine, grâce à l'humanité et à la passion qui transpirait de chacun de tes récits médicaux.

A mes frères, Adrien et Simon, à ma sœur Margot,

Parce qu'on est des BISCAY, il faut vraiment une grande occasion pour se le dire, mais je vous aime. Un frère jumeau de 115 kgs (chiffre sujet à polémique...) avec une barbe rousse, un petit frère capable d'uriner sur un comptoir et une sœur qui prend des bains de minuit avec le premier minet venu... Que rêver de mieux? PS : Margot je suis très fier de toi et de ta réussite à l'Internat.

A mes belles-sœurs, Claire et Laure

C'est un réel bonheur de vous compter au sein de la famille. Vos qualités humaines sont rares, et il en faut pour supporter vos hommes.

A mes cousines et cousins : Alain, Gaëlle, Melissa et Hugo

A mes oncles et tantes : Hervé, Vicky, Brigitte, François, Jean et Françoise

A mon parrain Jacques et ma marraine Sophie, (et une pensée pour Patrice, Meric, Axelle, Pétronille, Flavie et Bernadette)

D'un côté les églises, les musées et les arches, de l'autre le cinéma, le passage à la FNAC et les brasseries parisiennes... Mais les deux étaient supers.

A ma belle-famille périgourdine : Claude, Josette, Jean-Pierre, Jean-Claude, Marie-Claude, Karine, Claire, David, Pierre, Valérie (et je n'oublie pas Camille, Marie et Antoine), Delphine, Mickaël.

A la troupe de New-York et des Férias : David, Mariette, Lionel, Julien N, JJ, JulienB, Clémence, Nadir

Beaucoup de souvenirs fabuleux, parfois un peu flous, qu'il vaut mieux ne pas évoquer ici.

Aux amis de « fac » : Benoît et Laetitia, Hervé et Emilie, toute la famille Chong, Marie et Antoine, Pierre, Stéphanie, Vetea et Lionel

Aux amis « palois » : Patrice, Deborah, Marc, Odette, Nicolas, Tony, Christophe, Mika, Mika encore.

Parce qu'un verre en bonne compagnie quand on rentre à Pau, ça n'a pas de prix

Aux copains « d'enfance » : David, Flavien, Cyril, Nicolas

Parce que l'enfance c'était bien !!!

A toutes les équipes avec qui j'ai pu travailler : Médecine Interne à Périgueux, Haut-Lévêque et Saint-André, 4^e aile 1, Transplantation rénale, Réanimation (1^{er} aile 2), Rhumatologie à Pau, Hématologie, Dermatologie et Gériatrie

A chaque fois un super semestre grâce à vous

Merci à tous les médecins avec qui j'ai pu travailler :

Aux Docteurs Jarnier, Lastaste et Rouanes : les premiers pas sont tout de suite plus faciles quand on est si bien entourés. Votre humanité et vos compétences sont des qualités précieuses, pour vos internes et vos patients.

Aux Professeurs Ragnaud et Neau, au Docteur Elodie Blanchard : merci à Elodie pour son soutien sans faille, aux professeurs Neau et Ragnaud pour m'avoir transmis une petite partie de leur expérience.

Aux Professeurs Pellegrin et Viallard, aux Docteurs Carine Greib, Séverin Chaigne-Delalande et Gaétane Wirth : c'est durant ce stage au G2 que j'ai acquis la conviction que la médecine interne était la plus belle des spécialités : une médecine riche, passionnante, mais aussi humaine.

Au Professeur Merville, aux Docteurs Morel, Lionel Couzi, Karine Moreau et Séverine Poulain : pour l'initiation au score de Banff, mais surtout une ambiance de travail exceptionnelle.

Au Professeur Hilbert et Vargas, aux Docteurs Nam Bui et Caroline Lалуque : pour vos encouragements, vos conseils et votre compétence.

Aux Docteurs Laurence Lequen, Xavier Delbrel, Fanny Sanguinet et Alexandre Balageas : une équipe formidable, j'ai appris énormément de choses à vos côtés.

Au Docteur Florian Catros : pour l'excellente ambiance que tu as su instaurer dans le service et les compétences que tu as apportées.

Aux Professeurs Marit et Milpied, aux Docteurs Sophie Dimicoli, Cédric Duclos, Arnaud Saint-Lézer et Axelle Lascaux et à toute l'équipe d'Hématologie : merci à Sophie pour sa gentillesse à toute épreuve, à Mr Marit pour nous avoir transmis sa science du myélome.

Aux Professeurs Doutré et Beylot-Barry, aux Docteurs Stéphanie Guillet et Lyen Pham-Ledard : grâce à vous les boutons sont moins mystérieux pour moi.

Au Professeur Salles, aux Docteurs Geneviève Pinganaud et Claire Roubaud : vous avez su me transmettre un réel enthousiasme pour cette spécialité difficile qu'est la gériatrie.

Merci pour tous les moments que j'ai vécu avec **mes co-internes** : les soirées de Périgueux avec Agathe et Chloé, les séances de sauna avec Pascal et Kathlyn, les soirées courriers avec Claire, Matthieu et Xavier (heureusement ponctuées de belles expressions telles le mojo vert fluo ou l'avion de chasse...), les courses dans les escaliers avec Charlotte et Mathilde, les fous rires avec Laura et Yann, les dégustation de pâtisserie maison avec Gilles et Hélène, les maxi-cookie, les apéros et les coups de stress avec Marion, Chloé et Jennifer, les aventures de Kostinette, les blagues faxuelles de Pipo et Mario, les histoires d'acné et de cœur de Victoire, Anouk et Mumu, le mariage de Lilian, les talents de basketteur d'Amaury, les week-ends prolongés de Noémie, l'entorse de Gaëlle... Merci pour tout.

La meilleure pour la fin. Merci à toi Audrey pour tout ce que tu as pu m'apporter et m'apporteras encore. Et je ne parle pas seulement des corrections pour la thèse, des plaquettes de Milka, d'Athos, des places de rugby ou des bandes dessinées que tu m'achètes. Tu m'apportes le bonheur et la joie chaque jour. Je suis très fier et heureux d'être ton mari. Je veux être pour toujours celui qui t'apportera les sushis le mercredi soir. Je t'aime. PS : rassure toi ça ne compte pas comme lettre post mariage.

A Amatxi, Mamie et Ghislaine : vous êtes parties trop tôt. Mais vous nous laissez des souvenirs heureux et la chaleur de votre amour. Je ne vous oublierai jamais.

Et enfin aux patients, qui acceptent de mettre entre nos mains, leurs peurs, leurs doutes, leurs peines. Chacun d'entre eux est une leçon d'humanité, chacun d'entre eux me fait avancer.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION.....	10
I. Manifestations des vascularites associées aux ANCA.....	10
A. Granulomatose avec polyangéite : épidémiologie et aspects cliniques.....	11
B. Polyangéite microscopique : épidémiologie et aspects cliniques.....	14
C. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite : épidémiologie et aspects cliniques	15
II. Apport des ANCA pour le diagnostic des vascularites associées aux ANCA	19
A. Méthodes de détection des ANCA	19
B. Prévalence des ANCA.....	21
1. Dans les vascularites associées aux ANCA	21
2. Autres situations cliniques	22
C. Classification et critères diagnostiques	23
D. Impact des ANCA sur la clinique dans les vascularites associées aux ANCA	24
1. Pronostic en fonction du type d'ANCA au diagnostic	24
2. Suivi des ANCA durant l'évolution	26
E. Physiopathogénie des ANCA.....	27
F. Probabilité post-test.....	30
III. Prescription des ANCA aux CHU de Bordeaux en 2013.....	31
A. Description des demandes d'ANCA en 2013	32
B. Coût matériel, financier et humain de la détection des ANCA	36
C. Evaluation de la pertinence sur 501 demandes sélectionnées aléatoirement en 2013	37
1. Définition de la pertinence	37
2. Résultats	40
a) Résultats des 501 demandes	40
b) Pertinence des prescriptions	41
c) Analyse des résultats en fonction de l'atteinte viscérale	42
d) Description des cas avec positivité des ANCA	46
D. Impact d'un questionnaire de justification des demandes d'ANCA	49
1. Méthodologie	49
2. Résultats	51
a) Résultats sur l'année 2014.....	51
b) Impact du questionnaire sur le nombre de demandes.....	51
c) Impact du questionnaire sur la cause des demandes.....	55

BIBLIOGRAPHIE	62
---------------------	----

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Epidémiologie des VAA.....	18
Figure 2 : Prévalence des ANCA dans les vascularites associées aux ANCA	22
Figure 3 : Associations entre aspect en immunofluorescence indirecte, antigène cible, et pathologie	25
Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques des vascularites à ANCA positifs	30
Figure 5 : Nombre de demandes d'ANCA au laboratoire d'Immunologie du CHU de Bordeaux, par année	33
Figure 6 : Répartition des demandes d'ANCA en 2013 en fonction du service d'origine.....	35
Figure 7 : Recueil des données concernant la prescription des ANCA entre janvier-mars 2013 : type d'atteinte viscérale ayant justifié la demande, résultat de la recherche d'ANCA (immunofluorescence indirecte) et pertinence de la demande	44
Figure 8 : Nombre de demandes (totales et pertinentes) par atteinte viscérale.....	45
Figure 9 : Répartition des étiologies pour des ANCA positifs.....	48
Figure 10 : Questionnaire clinique nécessaire à la recherche d'ANCA.....	50
Figure 11 : Répartition des demandes d'ANCA par année et par service	53
Figure 12 : Nombre de demandes d'ANCA et résultats de 2010 à 2014.....	54

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Critères de l'American College of Rheumatology de la Granulomatose de Wegner	68
Annexe 2 : Critères de l'American College of Rheumatology du Syndrome de Churg et Strauss	68
Annexe 3 : Algorithme de classification de l'European Medicine Agency.....	69
Annexe 4 : Classification de Chapel Hill révisée.....	69
Annexe 5 : Définition des vascularites primitives selon la classification de Chapel Hill révisée	70

ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

ACR : American College of Rheumatology

AAN : Anticorps Anti-Noyaux

ANCA : Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody
(Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPI : Bactericidal/Permeability Increasing protein

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

GEPA : Granulomatose à Eosinophile avec Polyangéite

GMRP : Glomérulonéphrite Rapidement Progressive

GPA : Granulomatose avec Polyangéite

IFI : Immunofluorescence Indirecte

Ig : Immunoglobuline

IL1 : Interleukine 1

KO : Knock-Out

LES : Lupus Erythémateux Systémique

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MPO : Myéloperoxydase

NET : Neutrophil Extra-cellular Trap

PAM : Polyangéite microscopique

PAN : PeriArtérite Noveuse

PNN : polynucléaire neutrophile

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PR3 : Protéinase-3

RLV : Renal-Limited Vasculitis

SAPL : Syndrome des Anticorps anti-Phospholipides

SERM : Staphylocoque *Epidermidis* Mécicillino-Résistant

SPA : Spondylarthrite Ankylosante

TDM : Tomodensitométrie

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

VAA : Vascularite Associée aux ANCA

VLR : Vascularite Limitée au Rein

VPN : Valeur Prédictive Négative

VVP : Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody, ANCA) sont étroitement liés aux vascularites dites pauci-immunes. Pourtant, malgré le terme actuel de vascularite associée aux ANCA (VAA), il s'est déroulé 49 ans entre la première description de la granulomatose avec polyangéite par Wegener en 1936 et la découverte de la présence d'auto-anticorps ayant pour cible antigénique le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles dans cette pathologie. Ceci illustre bien le fait que la présence d'ANCA n'est ni indispensable, ni suffisante pour évoquer une VAA. Si la détection des ANCA reste un outil précieux dans la démarche diagnostique de ces pathologies, le caractère grave, systémique et particulièrement polymorphe de ces dernières peut parfois pousser le clinicien à une prescription irraisonnée de recherche d'ANCA. L'objet de cette thèse est de réaliser une revue de la littérature sur les différentes manifestations cliniques devant faire évoquer une VAA, sur l'apport diagnostique des ANCA, puis d'analyser la prescription d'ANCA au CHU de Bordeaux en 2013, et de juger si l'élaboration d'un questionnaire a permis une diminution du nombre de demandes d'une part et une amélioration de la pertinence de leur prescription d'autre part.

I. Manifestations des vascularites associées aux ANCA

La polyangéite microscopique (PAM), sa forme limitée au rein (renal limited vasculitis, RLV), la granulomatose avec polyangéite (GPA) et la granulomatose avec polyangéite à éosinophile (GEPA) appartiennent au groupe des vascularites systémiques touchant électivement les vaisseaux de petit calibre, c'est-à-dire les artérioles, capillaires et veinules selon la classification de Chapel Hill. Elles englobent des manifestations cliniques, biologiques et radiologiques variées, rendant le diagnostic difficile. Toutefois, excepté pour les atteintes ORL, oculaires ou éventuellement la RLV, émerge souvent un modèle commun, avec une maladie systémique, aiguë ou subaiguë, des signes généraux, associés aux signes cliniques classiques que sont les atteintes cutanée, musculaire, articulaire, neurologique, ORL, pulmonaire, cardiaque et rénale. Il s'agit enfin de pathologies graves malgré les avancées thérapeutiques, avec une mortalité à 5 ans de 27,5% pour la PAM, de 13,2% pour la GPA, de 13,9% pour la GEPA [1].

A. Granulomatose avec polyangéite : épidémiologie et aspects cliniques

Anciennement nommée granulomatose de Wegener, depuis sa première description en 1936 par l'anatomo-pathologiste allemand Friedrich Wegener, le nom de granulomatose avec polyangéite (GPA) a été adopté depuis la publication de la version réactualisée de la nomenclature de Chapel Hill en 2012 [2]. Elle semble se répartir selon un gradient Nord-Sud, au moins en Europe. En effet, la prévalence est plus élevée dans les pays nordiques (109,1 cas/million d'habitants/an en Norvège entre 1994 et 1998 [3]), ou en Angleterre (145,9 cas/million d'habitants/an en 2008 [4]), qu'en Allemagne (42 à 58 cas/million d'habitants/an en 1994 [5]), ou qu'en France (23,7 cas/million d'habitants/an en 2000 [6]). De même l'incidence en Norvège (10,5 cas/million d'habitants/an) ou en Angleterre (10,6 cas/million d'habitants/an) est supérieure à celle de l'Espagne (4,9 cas/million d'habitants/an en moyenne sur une période située entre 1988 et 1998) [7].

La GPA intéresse les deux sexes avec un ratio homme/femme d'environ 1,5 [3-6]. L'âge médian des patients au diagnostic se situe environ dans la cinquième décennie [3-13], même si des cas pédiatriques ont été décrits. La plupart des séries retrouvent plus de 90% de sujets caucasiens, y compris dans les cohortes ou les études de prévalence réalisées dans des régions à forte mixité ethnique [6, 9]. La prédominance hivernale reste sujette à controverse [3, 14].

Les signes généraux font partie intégrante du tableau d'une GPA, la fièvre est ainsi présente dans 30 à 44% des cas [9, 11].

Les manifestations ORL sont les plus fréquentes, notées chez 70 à 100% des patients [5, 8, 9, 11]. Les signes les plus fréquents sont une obstruction nasale persistante avec une rhinite traînante parfois hémorragique et croûteuse, des épistaxis, une sinusite chronique, une otite moyenne séreuse, une hypoacousie mixte [15]. La destruction osseuse ou la lyse des cartilages du nez peut aboutir à un aspect d'ensellure nasale ou en « sabot ». Cet aspect est rare au diagnostic, mais peut concerner jusqu'à 23% des patients en fin d'évolution [9]. La tomodensitométrie (TDM) peut montrer un aspect de sinusite uni- ou bilatérale, avec généralement une lyse osseuse. Celle-ci peut atteindre le cadre orbitaire et s'accompagner de pseudo-tumeurs inflammatoires granulomateuses. Les localisations laryngotrachéales sont plus rares, survenant dans 7 à 10% des cas [16, 17].

L'atteinte pulmonaire est présente dans 70 à 100% des cas [8, 9, 11, 12, 18-20], mais peut rester asymptomatique, nécessitant un dépistage systématique. La symptomatologie est variable, de la toux, à la dyspnée modérée, jusqu'à un tableau de détresse respiratoire aiguë, avec hémoptysie en cas d'hémorragie alvéolaire. La TDM thoracique retrouve de manière caractéristique des nodules, en général multiples, mais inférieurs à 10, pouvant mesurer de 0,5 à 10 cm, souvent excavés. Ils sont présents dans 40 à 66% des cas. Des infiltrats pulmonaires sont retrouvés chez 30 à 50% des patients, des épanchements pleuraux dans 9 à 28% des cas [11, 18].

L'atteinte rénale typique est la glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extra-capillaire à croissants, réalisant une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). Elle s'accompagne d'une hypertension artérielle quasiment constante en cas d'atteinte rénale, d'une hématurie, d'une insuffisance rénale, et d'une protéinurie en général inférieure à 3g/24h, d'origine glomérulaire. L'atteinte rénale est souvent sévère, avec une initiation d'un traitement d'épuration extra-rénale d'emblée dans 20% des cas environ dans les séries « néphrologiques » [21]. Elle est présente dans 38 à 100% des cas [8, 9, 11, 12, 18, 19, 21]. De manière plus anecdotique, on peut noter des anévrysmes des branches des artères rénales, notamment des artères inter-lobaires et inter-lobulaires [22], ou des glomérulonéphrites à croissants associées à une glomérulonéphrite extra-membraneuse [23].

L'insuffisance rénale peut également être due à une cause obstructive, en rapport avec des sténoses urétérales, uniques ou étagées, liées à des lésions fibrosantes ischémiques. Celles-ci peuvent être causées soit par une vascularite, soit par une fibrose rétropéritonéale engageante [24]. Des atteintes granulomateuses de la prostate, des orchites, des urétrites, voire des ulcérations péniennes sont aussi décrites [25, 26]. Ces atteintes ne sont reportées que dans des cas cliniques ou des séries de cas.

L'atteinte neurologique périphérique est présente dans 7 à 44% des cas [5, 11, 18, 27, 28]. Elle est liée à une ischémie axonale par vascularite des *vasa vasorum* des vaisseaux de l'épinèvre. Elle est représentée principalement par les multinévrites, plus rarement les polyneuropathies axonales symétriques et distales, ou les neuropathies inclassées [28]. La myopathie inflammatoire est rarissime, constamment associée à une neuropathie [28].

L'atteinte neurologique centrale est plus polymorphe, mais plus rare, et concerne environ 10% des cas [27-29]. Contrairement à l'atteinte périphérique, elle survient plus tardivement dans l'évolution, en moyenne 8 mois après le diagnostic [28]. Elle résulte soit d'une authentique atteinte granulomateuse, primitivement cérébrale ou par contiguïté avec une atteinte sinusienne, soit d'une vascularite cérébrale. Elle peut se traduire par des céphalées, un syndrome méningé, parfois avec une pachyméningite hypertrophique, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques multiples ou mal systématisés, une comitialité et une atteinte des paires crâniennes [27, 28, 30].

Les atteintes ophtalmologiques sont retrouvées dans 14 à 66% des cas et sont dominées par les pseudo-tumeurs inflammatoires orbitaires, pouvant laisser place à des *xanthelasma*. Sont décrites également des conjonctivites, des épisclérites parfois nécrosantes, des ulcérations cornéennes et, de manière exceptionnelle, des vascularites rétiennes. Les pseudo-tumeurs inflammatoires orbitaires, bien que souvent liées à une atteinte sinusienne, peuvent être inaugurales, voire isolées [8, 9, 18, 29].

L'atteinte cutanée est fréquente, retrouvée dans 12 à 30% des patients [8, 9, 11, 18, 19, 29, 31], semblant toutefois moins habituelle dans la GPA que dans les autres VAA. Elle est dominée par le purpura vasculaire parfois ulcéro-nécrotique, mais englobe également des nodules sous-cutanés, des papules ou un aspect de *pyoderma gangrenosum*. L'histologie est volontiers aspécifique, ne retrouvant qu'une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux dans la plupart des cas, même si un infiltrat granulomateux, généralement extravasculaire, peut être retrouvé, notamment au sein de lésions papuleuses ou nodulaires [32].

L'atteinte muqueuse, à type d'aphte ou d'ulcération, est aussi fréquente que l'atteinte cutanée. De manière beaucoup plus anecdotique, l'hypertrophie gingivale « framboisée », bien que plus rare, est relativement spécifique [33]. L'atteinte des glandes salivaires est décrite, sans syndrome sec, mais avec des tableaux de parotidite, uni- ou bilatérale, parfois abcédée [34].

Les atteintes cardiaques sont beaucoup plus rares que dans la GEPA, mais retrouvées tout de même dans presque 10% des cas [27]. Les péricardites et l'insuffisance coronarienne sont prédominantes, mais on note également des myocardites, des troubles du rythme et de la conduction sur une atteinte granulomateuse des tissus de conduction [35, 36].

Des arthralgies ou des arthrites, généralement des grosses articulations, sont fréquentes, notées dans la moitié des cas, jamais isolées et épargnant le squelette axial [8, 9, 11, 18].

Bien qu'étant un facteur de mauvais pronostic, l'atteinte digestive est peu fréquente dans la GPA, présente dans moins de 5% des cas, et exceptionnellement isolée ou révélatrice [8, 27]. Les signes digestifs sont aspécifiques, allant des douleurs abdominales (claudication digestive), aux troubles du transit, aux hémorragies digestives, jusqu'à la perforation digestive. Des colites, iléites ou gastrites sont rarement retrouvées, les biopsies sont souvent peu contributives, retrouvant parfois une atteinte granulomateuse et plus rarement une vascularite. Des pancréatites, appendicites ou cholécystites, liées à la GPA et prouvées histologiquement, ont été rapportées. L'atteinte hépatosplénique n'est retrouvée que dans des séries autopsiques, sans signe clinique.

Des cas de mastites, de tumeurs mammaires et de localisations utérines sont également décrites [37].

B. Polyangéite microscopique : épidémiologie et aspects cliniques

Comme la GPA, la polyangéite microscopique touche 85% de sujets caucasiens. Sa répartition en Europe est par contre l'inverse de celle de la GPA, avec une incidence supérieure dans les pays du Sud (11,6 cas/million d'habitants/an en Espagne) à ceux du nord (8,4 cas/million d'habitants/an en Angleterre et 2,7 cas/million d'habitants/an en Norvège). En France la prévalence est de 25,1 cas/million d'habitants en 2000, en Seine-Saint-Denis [6]. La GPA survient habituellement chez des sujets de plus de 50 ans, avec un ratio homme/femme d'environ 1,5 [38].

L'atteinte rénale est quasi constante, présente dans plus de 75% des cas dans la plupart des séries de la littérature [38-41]. Comme pour la GPA, la manifestation principale est la glomérulonéphrite nécrosante extra-capillaire, parfois associée à une vascularite nécrosante des petits vaisseaux, avec plus rarement que dans la GPA, des granulomes périvasculaires. L'atteinte rénale est souvent plus sévère que dans la GPA. Lors de la réalisation des biopsies rénales, des lésions chroniques sont plus fréquemment retrouvées [42].

Les manifestations urologiques ne sont pas retrouvées dans la PAM. Des cas de micro-anévrysmes des artères rénales sont par contre décrits, comme dans la périartérite noueuse (PAN). L'atteinte rénale peut parfois être isolée, on parle alors de vascularite limitée au rein (RLV).

L'atteinte pulmonaire typique est l'hémorragie alvéolaire, présente dans 1/3 des cas [39, 40]. Bien que non retenue dans le Five Factor Score, principal score pronostique validé à l'heure actuelle dans les VAA et la PAN, il s'agit d'une atteinte sévère, pouvant aller jusqu'à un tableau de détresse respiratoire aiguë, parfois considérée comme un facteur indépendant de gravité [43]. Beaucoup plus rarement, des fibroses pulmonaires ont été décrites, évoluant pour leur propre compte, même après la rémission des autres signes de vascularite, avec positivité des anticorps anti-myéloperoxydase (MPO), et un pronostic et une évolution comparables à ceux des fibroses pulmonaires idiopathiques [44].

Concernant les signes généraux, l'atteinte cutanée, articulaire, ophtalmologique et neurologique périphérique, la fréquence et le type de symptômes présentés dans la PAM sont les mêmes que dans la GPA (une fois écartées les RLV) [38-41].

Par contre l'atteinte ORL est bien moins fréquente, à type de sinusite non destructrice, et les voies aériennes ne sont jamais touchées [38].

Les atteintes cardiaques, comme dans la GPA, sont présentes dans moins de 10% des cas. Leur présentation clinique est moins variée, du fait de l'absence de manifestation granulomateuse. Elle se compose de péricardites ou de vascularites des petits vaisseaux myocardiques [39, 41].

L'atteinte neurologique centrale est aussi fréquente dans la PAM que dans la GPA, soit moins de 10% des cas, comportant une vascularite cérébrale, mais sans manifestation granulomateuse.

C. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite : épidémiologie et aspects cliniques

Anciennement nommée vascularite de Churg and Strauss depuis sa description en 1951 par Jacob Churg et Lotte Strauss, elle a été rebaptisée granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA). Plus encore que pour les autres vascularites associées aux ANCA, les études épidémiologiques sont insuffisantes, du fait de la rareté de cette affection.

La prévalence est environ deux fois moins importante que pour la PAM et la GPA. En France, elle est de 10,7 cas/million d'habitants/an [6]. L'incidence est 5 à 10 fois inférieure à celle de la PAM et de la GPA. Elle est de 0,5 cas/million d'habitants/an en Norvège, 3,1 cas/million d'habitants/an en Angleterre et 0,9 cas/million d'habitants/an en Espagne [7]. S'il n'existe pas de données réellement fiables, là encore il s'agit d'une affection touchant principalement les populations caucasiennes. Par contre, on ne retrouve pas de gradient Nord/Sud.

Au même titre que la GPA et la PAM, la GEPA est une maladie au diagnostic complexe. Les critères anatomopathologiques définis par Churg et Strauss, avec la triade vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre, granulome extravasculaire et infiltration éosinophilique péri-vasculaire et tissulaire, ne sont réunis que dans 10% des cas [45]. En plus des manifestations variées liées à la vascularite, la GEPA évolue selon trois phases : la première où l'asthme est isolé, la deuxième où apparaît une éosinophilie sanguine et tissulaire avec des tableaux de pneumonie, de gastro-entérite, de colite, voire de myocardite à éosinophiles, et la troisième avec l'apparition des signes cliniques de la vascularite [46]. Ce tableau n'est bien sûr pas stéréotypé, puisque ces phases peuvent aussi bien être séparées de dizaines d'années, qu'apparaître simultanément. De plus, la présence ou non d'ANCA semble modifier le tableau clinique [47].

L'asthme est la pierre angulaire du diagnostic, puisqu'il est présent dans plus de 95% des cas, et même de manière constante dans la plupart des séries de la littérature [46-52]. Il précède dans presque tous les cas les signes de vascularite systémique. Celle-ci apparaît en moyenne 3 à 8 ans après les premiers signes asthmatiques [49, 51]. Certaines observations montrent que l'asthme peut précéder les premières manifestations d'angéite de 30 à 60 ans, mais il est difficile de dire s'il s'agit réellement des premières manifestations de GEPA, ou si l'asthme constitue simplement un terrain favorisant.

La deuxième manifestation pulmonaire prédominante est la présence d'infiltrats pulmonaires, présents dans 38 à 77% des cas [47-50, 52, 53]. Il s'agit, en tomographie, d'opacités alvéolaires à types d'infiltrats, mais parfois nodulaires, uni- ou bilatérales et labiles. Des images réticulées ou micronodulaires sont beaucoup plus rares. De même, la présence d'épanchements pleuraux spécifiques est relativement rare, retrouvée dans moins de 5% des cas [49, 54]. Son caractère spécifique, notamment lorsqu'une atteinte cardiaque ou rénale est associée, peut être objectivée par l'analyse du liquide de ponction pleurale, retrouvant un exsudat riche en polynucléaires éosinophiles (jusqu'à 85%) [54]. Une hémorragie alvéolaire est également possible [45]. En cas de biopsie pulmonaire, un infiltrat à éosinophiles du tissu interstitiel et des alvéoles est retrouvé, mais la présence d'une vascularite nécrosante ou de granulomes extravasculaires est très rare.

L'atteinte neurologique périphérique est fréquente, similaire à celles rencontrées dans les autres VAA, l'atteinte du nerf sciatique poplité externe étant fortement évocatrice [49]. Les manifestations neurologiques centrales restent rares, présentes dans 10% des cas. Elles sont semblables à celles de la PAM, sans atteinte granulomateuse [47, 49, 50].

Les signes cutanés sont fréquents, présents dans 50 à 69% des cas, incluant purpura vasculaire, livedo, lésions nécrotiques distales, pseudo-urticaire, avec histologiquement une vascularite nécrosante des petits vaisseaux. Des nodules sous cutanés sont présents chez environ un tiers des patients, assez caractéristiques de la GEPA, rouges, violacés, sensibles, de 2 à 20 mm, siégeant le plus souvent sur les faces d'extension des coudes, le scalp et les doigts. L'histologie de ces lésions permet de mettre en évidence un granulome extravasculaire [48-51, 53].

Les manifestations digestives sont fréquentes, pouvant toucher l'ensemble du tube digestif, volontiers graves et pouvant aller jusqu'à l'ischémie mésentérique, la colite ischémique, la perforation digestive, l'hémorragie digestive, et la péritonite. Des cas de malabsorption et d'entéropathie exsudative ont également été décrits [49]. Anatomiquement, les trois principales lésions retrouvées sont le granulome extravasculaire, l'infiltration par des polynucléaires éosinophiles et la vascularite nécrosante [55].

L'atteinte cardiaque est la première cause de mortalité spécifique dans la GEPA. Elle est retrouvée dans 30 à 49% des cas [46-51, 53]. Elle est dominée par la myocardite retrouvée chez 24% des patients, avec une insuffisance cardiaque congestive, d'installation en général rapide et sévère. La péricardite est aussi fréquente, mais est souvent asymptomatique. L'atteinte cardiaque est deux fois plus fréquente chez les patients à ANCA négatifs [45].

Des troubles du rythme ventriculaire sont également possibles. Les 3 lésions histologiques classiques de la GEPA peuvent être retrouvées [56].

Les atteintes articulaires de la GEPA ne diffèrent en rien de celles des autres VAA.

Les manifestations ORL sont dominées par une rhinite chronique, mais sans le caractère croûteux ou hémorragique de la GPA. Une sinusite chronique est également décrite, sans le caractère destructeur retrouvé dans la GPA, malgré la présence histologique de lésions granulomateuses riches en éosinophiles [49].

L'atteinte rénale est bien plus rare que dans les autres VAA, dans moins d'un tiers des cas dans la plupart des séries de la littérature [46-53]. Par contre, elle est également dominée par la glomérulonéphrite avec prolifération extra-capillaire. La gravité est en générale moins marquée, même si l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale reste possible.

L'atteinte ophtalmologique, rare, est polymorphe. Des cas d'épisclérite, sclérite, uvéite postérieure, pseudo-tumeurs inflammatoires orbitaires et d'occlusion de l'artère centrale de la rétine ont été décrits.

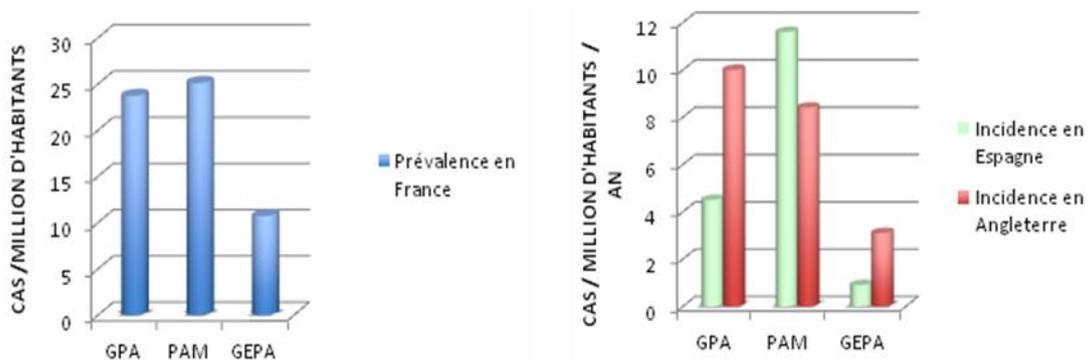


Figure 1 : Epidémiologie des VAA

II. Apport des ANCA pour le diagnostic des vascularites associées aux ANCA

A. Méthodes de détection des ANCA

Malgré plusieurs descriptions d'ANCA d'isotypes IgM [57] ou IgA [58], seules les IgG sont recherchées en routine. Même si la prévalence des sous-classes IgG1 et IgG4 semble augmentée [59], et que le sous-type IgG3 pourrait être plus pathogène [60], la détermination de la sous classe d'IgG n'a pour le moment aucun intérêt en pratique clinique.

Les cibles des ANCA sont contenues dans les granulations primaires (azurophiles) des polynucléaires neutrophiles, ainsi que des monocytes, et sont principalement représentées par la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase-3 (PR3). La myéloperoxydase représente 5% des protéines totales des polynucléaires neutrophiles. C'est un hétéro-dimère de 140 kDa, chargé positivement, avec des propriétés antibactériennes importantes, puisqu'il catalyse la formation de dérivés réactifs de l'oxygène (peroxyde d'hydrogène et radicaux libres), nécessaires à la phagocytose. La protéinase-3 est une sérine-protéase de 29-30 kDa, libérée en extracellulaire, en réponse à un stimulus inflammatoire, avec une activité antibactérienne et antifongique protéolytique.

Les méthodes de détection des ANCA ont fait l'objet en 1999 d'un consensus, actualisé en 2003 [61, 62]. Il est nécessaire d'associer immunofluorescence indirecte et une méthode de détection spécifique antigénique de la MPO ou de la PR3 (historiquement par Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA), et ce afin d'obtenir la meilleure spécificité, tout en conservant une sensibilité satisfaisante.

L'immunofluorescence indirecte est actuellement réalisée sur des polynucléaires neutrophiles humains. Ils sont fixés avec de l'éthanol sur une lame et mis en contact avec le sérum du patient, puis avec des anticorps secondaires anti-immunoglobulines marqués par un fluorochrome. La lecture est ensuite réalisée sous microscope à fluorescence ou par une technique automatisée. Cette technique permet en cas de présence d'ANCA de mettre en évidence une fluorescence cytoplasmique. Différentes répartitions de cette fluorescence sont possibles, permettant une classification des résultats. Les cANCA, et pANCA sont les plus largement représentés. On retrouve également des pANCA atypiques, des cANCA atypiques.

Les cANCA sont définis par un marquage diffus, granuleux, avec renforcement interlobulaire. Les pANCA sont définis eux par une fluorescence périnucléaire. Il s'agit en fait d'un artefact dû à la fixation des polynucléaires neutrophiles par l'éthanol. Les cANCA ciblent classiquement la PR3, tandis que les pANCA ciblent la MPO, toutes deux contenues dans les granulations primaires (ou azurophiles). En effet, lors de la fixation avec de l'éthanol, le contenu des granulations est extériorisé dans le cytoplasme. La MPO (protéine cationique de haut poids moléculaire) migre vers le *peri-nucleus* (chargé négativement) aboutissant à un liseré grossier périnucléaire. Lorsque cet aspect est retrouvé, il est recommandé de réaliser une nouvelle immunofluorescence indirecte en utilisant le même sérum, mais en fixant les neutrophiles avec du formaldéhyde. Ce dernier provoque lui aussi l'extériorisation du contenu des granulations, mais empêche leur migration. Si un fin liseré périnucléaire est observé, il peut s'agir d'anticorps anti-noyaux ou d'anticorps dirigés vers d'autres cibles, encore mal définies et non pas contre la MPO ou le contenu des granulations primaires. On parle alors de pANCA atypiques (ou aANCA, ou xANCA, ou NANA [Nuclear Associated Nuclear Antibody]). Enfin, les cANCA atypiques ont un aspect de fluorescence cytoplasmique, mais sans l'aspect granuleux, ni le renforcement inter-lobulaire.

Actuellement, en pratique clinique, seuls les ANCA-MPO et ANCA-PR3 sont recherchés, au moins par un test ELISA. Selon les recommandations actuelles, un test spécifique de la PR3 ou de la MPO n'est réalisé qu'en cas de positivité de l'immunofluorescence indirecte, de difficulté d'interprétation de l'immunofluorescence indirecte, notamment en raison de la présence d'anticorps anti-noyaux ou de forte présomption clinique de VAA sur appel du clinicien. L'ELISA conventionnel présente parfois une sensibilité diminuée, notamment pour la reconnaissance de la PR3. En effet, la fixation directe de la PR3 sur la phase solide peut modifier la conformation de la PR3 et sa reconnaissance par l'anticorps. Ainsi, des « capture-ELISA » (MPO ou PR3 fixés via un anticorps murin), ou des « anchor-ELISA » (fixation de l'antigène par une protéine d'ancrage), ont été développés pour s'affranchir de ces limites. Une meilleure corrélation entre le taux d'anticorps anti-PR3 et l'activité de la VAA a ainsi été démontrée, avec la réalisation d'un capture-ELISA plutôt qu'un ELISA classique [63]. Des tests de chimiluminescence et par technique Luminex® sont également utilisés. De meilleures spécificités et sensibilités ont été montrées avec les nouveaux tests (anchor-ELISA, capture ELISA, chimiluminescence, Luminex®) qu'avec les ELISA de première génération [64].

Enfin, des immunodot peuvent être utilisés. Contrairement aux différents tests déjà cités, ils ne permettent pas de réponse quantitative, mais ont pour avantage une réponse rapide. Une confirmation par les méthodes classiques reste cependant nécessaire. Ces différentes méthodes ne sont pas comparables entre elles, ni entre des laboratoires différents [65].

B. Prévalence des ANCA

1. Dans les vascularites associées aux ANCA

En 1998, une étude issue de la collaboration de plusieurs centres européens permettait d'établir la performance des différents tests utilisés pour la détection d'ANCA dans le GPA, la PAM, et la GEPA [66]. De cette manière, avaient pu être rassemblées 97 GPA, 44 PAM, et seulement 6 GEPA, toutes au moment du diagnostic. La prévalence des ANCA chez 12 patients atteints de glomérulonéphrites pauci-immunes, 10 de périartérites noueuses, 184 contrôles « malades » (atteints de maladies étant de potentiels diagnostics différentiels des VAA) et 740 contrôles « sains » avait également été rapportée. La sensibilité de la détection d'ANCA par immunofluorescence indirecte dans la GPA était de 85%, avec 64% de cANCA et 21% de pANCA. Elle était similaire dans la PAM, avec 23% pour les cANCA et 58% pour les pANCA (81% de sensibilité au total pour l'immunofluorescence indirecte). Pour la GEPA, la sensibilité de l'immunofluorescence indirecte n'était que de 66% (33% de cANCA et 33% de pANCA). Dans d'autres séries aux effectifs plus conséquents, la sensibilité oscillait entre 31 et 81% [48, 52].

Dans l'étude de 1998, la comparaison aux groupes contrôles avait permis de calculer la spécificité des cANCA (95% par rapport au groupe contrôle « malades » et 98% par rapport au groupe contrôle « sains »), des pANCA (81% par rapport au groupe contrôle « malades » et 96% par rapport au groupe contrôle « sains »). En ELISA, la sensibilité des anticorps anti-PR3 était de 65% pour la GPA, 27% pour la PAM et 33% pour la GEPA. Pour les anticorps anti-MPO, la sensibilité était de 24% pour la GPA, 58% pour la PAM et 50% pour la GEPA. La spécificité des anticorps anti-PR3 était calculée à 95% par rapport au groupe contrôle « malades », 99% par rapport au groupe contrôle « sains ».

La spécificité des anticorps anti-MPO était similaire. En effet, elle était de 91% par rapport au groupe contrôle « malades », 96% par rapport au groupe contrôle « sains ».

	IFI +	cANCA +	pANCA +	PR3 +	MPO +
GPA	[85%-90%]	[64%-74%]	[13%-21%]	[65%-87%]	[8,7%-24%]
PAM	[51%-90%]	[4%-23%]	[45%-58%]	[16%-27%]	[58%-75%]
GEPA	[17%-41%]	3,2%	28%	1,4%	[24%-100%]
Témoins	[5%-27%]	4%	19%	NC	NC

Figure 2 : Prévalence des ANCA dans les vascularites associées aux ANCA

2. Autres situations cliniques

Les ANCA, notamment ceux avec une fluorescence de type périnucléaire, peuvent être rencontrés dans des situations cliniques variées, dépassant largement le cadre des vascularites associées aux ANCA. Des ANCA à fluorescence périnucléaire, MPO négatifs, sont ainsi fréquemment retrouvés dans les recto-colites hémorragiques, les cholangites sclérosantes primitives, les hépatites auto-immunes de type I, les connectivites et la polyarthrite rhumatoïde (notamment avec un syndrome de Felty). Des cANCA, PR3 négatifs, sont retrouvés dans la mucoviscidose, en général avec une spécificité anti-BPI (Bactericidal/Permeability Increasing Protein). Des aANCA sont retrouvés dans la maladie de Crohn. Ils existent également chez les cocaïnomanes et sont parfois PR3 positifs. En effet, ils produisent en effet des auto-anticorps anti-élastase pouvant induire une réactivité croisée. Des infections variées sont également associées à la présence d'ANCA (amibiase intestinale, tuberculose, virus de l'immunodépression humaine). Dans les cas d'endocardites subaiguës, on rapporte un taux d'ANCA de 54% (25% pANCA, et 75% cANCA, PR3 positifs dans 80% des cas). Enfin, les médicaments sont également inducteurs d'ANCA, notamment la pénicilline, les quinolones, les anti-thyroïdiens de synthèse, l'allopurinol, les anti-TNF alpha et certains anti-épileptiques. En général, il s'agit alors de pANCA ou aANCA, MPO positifs [67].

C. Classification et critères diagnostiques

Malgré leur prévalence élevée dans les VAA, les ANCA n'ont jamais été définis comme un critère diagnostique à part entière.

En 1990, le collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology, ACR) a tenté de définir des critères de classification pour différentes vascularites, à l'exception de la PAM. Concernant la GPA, alors appelée maladie de Wegener, 4 critères ont été définis : anomalies du sédiment urinaire (hématurie), anomalies à la radiographie pulmonaire (nodules, cavités ou infiltrats fixes), un écoulement nasal ou des ulcérations orales et une inflammation granulomateuse à la biopsie (cf annexe 1). Deux de ces 4 critères permettent d'affirmer le diagnostic avec 88,2% de sensibilité et 92% de spécificité. Il est important de noter que ces critères ont été construits dans le but de différencier la GPA (réputée comme nécessitant un traitement par cyclophosphamide) des autres vascularites plus cortico-sensibles [68]. Les critères pour la GEPA, nommée alors maladie de Churg-Strauss, sont au nombre de 6 : asthme, éosinophilie sanguine supérieure à 10% des leucocytes totaux, neuropathie, infiltrats pulmonaires labiles à la radiographie, anomalies sinusiennes et une biopsie montrant un vaisseau sanguin avec des éosinophiles extravasculaires (cf annexe 2). Quatre critères sur 6 permettent de retenir le diagnostic avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% [69].

La classification de Chapel Hill, a défini, en 1994, la GPA, la PAM et la GEPA, mais sans définir de critères de classification. Si l'importance des ANCA est reconnue, ils ne sont pas retenus comme part de la définition [70].

En 2007, pour la première fois, un consensus européen a défini un algorithme complexe, utilisant les définitions de la classification de Chapel Hill et les critères de classification de l'ACR (cf annexe 3). Cet algorithme contient également d'autres marqueurs de vascularites, parmi lesquels les ANCA, ceux-ci restant non obligatoires pour le diagnostic [71].

La version actualisée de la conférence de Chapel Hill en 2012 (cf annexes 4 et 5), même si elle retient le terme de vascularite associée aux ANCA, n'inclut toujours pas les ANCA dans la définition de la GPA, la GEPA et la PAM [2].

D.Impact des ANCA sur la clinique dans les vascularites associées aux ANCA

Si les limites du rôle diagnostique des ANCA sont réelles, ils n'en restent pas moins précieux. De plus leur utilité ne se résume pas au diagnostic. De nombreuses données relatives à leur intérêt dans le pronostic initial et la détection des rechutes ont ainsi été accumulées.

1. Pronostic en fonction du type d'ANCA au diagnostic

Dans une étude, publiée en 2012 [72], les auteurs s'intéressaient à la manière de classer les VAA (exceptée la GEPA), en fonction de leur pronostic, comparant la classification de Chapel Hill (dans sa version de 1994) [70], celle de l'EMA (2007) [71], et une basée uniquement sur le type d'ANCA au diagnostic (MPO ou PR3). Il s'agissait d'un travail rétrospectif, colligeant des cas de 1985 à 2007, et pour cette raison, le résultat en ELISA n'était pas toujours disponible. D'une manière un peu arbitraire, les auteurs avaient décidé de noter ANCA-PR3 les cANCA, et ANCA-MPO les pANCA. Les patients sans ANCA, ceux avec une double positivité MPO et PR3 ou présentant un chevauchement avec une autre maladie auto-immune étaient exclus. Tous les cas avaient une preuve histologique de vascularite nécrosante des petits vaisseaux, avec ou sans lésion granulomateuse. 502 patients avaient ainsi pu être analysés. Le premier enseignement était que les deux classifications cliniques aboutissaient à des résultats très différents, avec par exemple 117 cas de GPA avec la classification de Chapel Hill, contre 324 en utilisant celle de l'EMA. Le deuxième était que le statut ANCA-PR3 associé à une atteinte rénale était un facteur indépendant (du diagnostic clinique, du type d'atteinte, du traitement) de rechute, mais sans impact sur la mortalité ou le taux d'insuffisance rénale terminale.

Dans une autre étude considérant uniquement les GEPA, la présence d'ANCA-MPO était un facteur de risque indépendant de rechute [73].

Enfin, dans la GEPA, la présence ou non d'ANCA semble avoir un impact sur la présentation clinique. En effet, dans une étude rétrospective menée sur 383 patients atteints de GEPA, en cas de négativité des ANCA, on observait significativement plus d'atteintes cardiaques, possiblement plus liées à la toxicité directe des éosinophiles qu'à celle d'une vascularite. Tandis que chez les patients ANCA+, on notait plus de manifestations ORL, de neuropathies périphériques ou d'atteintes rénales. On pouvait déceler une tendance à plus de rechutes dans le groupe ANCA+, mais qui restait non significative, et la mortalité ne semblait pas influencée par le statut immunologique au diagnostic [48].

ASPECT EN IFI	ANTIGENE CIBLE	MALADIES RELIEES
cANCA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PR3 	<i>GPA, MPA, GEPA, endocardite subaiguë, VLR</i>
cANCA atypique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BPI ▪ BPI, MPO, cathepsine G ... (spécificité multiple fréquente) 	<i>mucoviscidose, MICI, CSP, PR</i>
pANCA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MPO ▪ Elastase, cathepsine G, lysozyme, BPI (granulations primaires) ▪ Lactoferrine, lysozyme (granulations secondaires) ▪ Actine (cytoplasme) ▪ Catalase (peroxysomes) 	<i>PAM, RLV, GEPA, MICI, HAI, connectivites, infections parasitaires, vascularites médicamenteuses, lupus induit</i>
aANCA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MPO ▪ Elastase ▪ Autres... 	<i>GEPA, MICI, RA, vascularites médicamenteuses, lupus induit</i>

Figure 3 : Associations entre aspect en immunofluorescence indirecte, antigène cible, et pathologie

2. Suivi des ANCA durant l'évolution

La détection de facteurs prédictifs de rechute dans les VAA est un objectif important pour permettre un traitement précoce, si possible avant l'apparition de dommages viscéraux. Cependant, ce traitement ne doit être instauré que s'il est vraiment nécessaire.

La mise au point d'outils prédictifs de la rechute à la fois spécifiques et sensibles est donc souhaitée. Les ANCA sont des candidats légitimes à ce rôle prédictif, du fait de la possibilité d'une négativation en quelques mois lors du traitement d'induction.

Plusieurs études ont échoué à prouver un lien entre une augmentation du taux d'ANCA au cours de l'évolution (défini selon les études soit par une positivation, soit par une augmentation d'un facteur pouvant être variable entre les différentes publications) et sur-risque de rechute ou au contraire entre persistance de la négativité des ANCA et risque moindre de rechute [74-78]. Toutefois, d'autres études ont retrouvé des résultats contradictoires, démontrant un lien entre l'augmentation du titre des ANCA et une majoration du risque de rechute [79-82].

De même, concernant le risque de rechute si les ANCA sont toujours positifs après le traitement d'induction, les études restent contradictoires. Certains auteurs ne sont pas parvenus à établir une différence significative de taux de rechute en fonction de la présence d'ANCA en fin d'induction [75, 80, 82-87]. Par contre, Kyndt et al. ont montré un sur-risque de rechute [88]. Finalement, une méta-analyse a été réalisée en 2009 et publiée en 2012. Elle a permis d'estimer, d'une part que le risque de rechute était 3 fois supérieur en cas d'augmentation du titre des ANCA en cours d'évolution et d'autre part que le risque de rechute était 2 fois supérieur en cas de persistance des ANCA à la fin du traitement d'induction. Enfin, les auteurs ont pu calculer la sensibilité et la spécificité d'une augmentation du titre des ANCA dans la prédiction d'une rechute, qui était respectivement de 56% et 82% [89]. Les ANCA-MPO semblent avoir une meilleure efficacité pour prédire une rechute que les ANCA-PR3. Actuellement, le dosage répété des ANCA au cours de l'évolution de la maladie n'est qu'un outil permettant un signal d'alerte et un suivi plus rapproché, mais en aucun cas un élément indiquant une intensification thérapeutique.

E. Physiopathogénie des ANCA

Outre la bonne spécificité des ANCA dans les VAA, ainsi que la corrélation entre le type d'ANCA retrouvé et le phénotype, il existe d'autres observations cliniques en faveur d'un rôle pathogène direct des ANCA. Ainsi, Bansal et al. ont décrit une polyangéite microscopique de transmission materno-fœtale, provoquée par les ANCA de la mère, et retrouvés chez son nourrisson [90]. Par contre, telles que décrites ci-dessus (*cf* II.D.2), les variations d'activité sont imparfaitement corrélées aux fluctuations du taux d'ANCA. Ainsi, les observations cliniques permettent seulement de suggérer le rôle des ANCA dans la physiopathologie des vascularites pauci-immunes des petits vaisseaux.

In vivo, pour des modèles animaux, la preuve du rôle pathogène des ANCA est mieux établie pour les ANCA-MPO que pour les ANCA-PR3. Xia et al. injectaient à des souris immunodéprimées (RAG-/-) des splénocytes de souris KO (Knock-Out) pour MPO et immunisées avec de la myéloperoxydase murine. Ainsi, ils reproduisaient une glomérulonéphrite pauci-immune avec prolifération extra-capillaire et vascularite nécrosante, ainsi qu'une vascularite pulmonaire. De même, l'injection directe d'IgG dirigées contre MPO, provoquait des lésions similaires à celles d'une PAM au niveau rénal [91].

Par contre, la pathogénicité des ANCA anti-PR3 est moins bien définie. En effet, Little et al. montraient qu'une injection de PR3 humaine, chez une souris avec un système immunitaire humanisé par xéno greffe de moelle osseuse, ne provoquait que de manière inconstante des glomérulonéphrites pauci-immunes à croissants. Surtout, cela n'aboutissait pas à la formation de granulomes caractéristiques de la GPA. De plus, l'injection d'anticorps anti-PR3 chez le rat ne provoquait pas de vascularite [92]. Concernant la GEPA, la dichotomie clinique en fonction de la positivité ou non des ANCA au diagnostic amène à penser que la physiopathologie est d'une part variable en fonction du statut des ANCA et d'autre part différente des autres vascularites associées aux ANCA.

In vitro, même si les données sont encore parcellaires, il existe un modèle relativement consensuel pour expliquer les lésions de vascularite. Suite à un stimulus encore inconnu (infection ORL ? Bacille gram négatif ? Staphylocoque doré ?) et sous l'effet du TNF α et de l'IL1- β , le polynucléaire neutrophile (PNN) exprime la MPO et la PR3 à sa surface, ainsi que des molécules d'adhésion permettant le contact avec les cellules endothéliales.

Ce phénomène est nommé « priming » par les anglo-saxons. Les ANCA, auto-anticorps ciblant la MPO ou la PR3, peuvent alors se lier à leurs cibles antigéniques *via* leur fragment FAB. Les fragments constants (Fc) de ces anticorps sont également reconnus par les récepteurs R-Fc (R-FcγIIA, R-FcγIIIB). Ce mécanisme permet l'activation du PNN, aboutissant à la destruction des cellules endothéliales et à la migration du polynucléaire neutrophile au sein de la paroi vasculaire. La cellule endothéliale est détruite selon trois mécanismes : la production de dérivés réactifs de l'oxygène et d'enzymes protéolytiques (mécanisme le mieux établi), la formation de complexes immuns, permettant l'activation du complément, et enfin lors de la diapédèse des PNN à travers l'endothélium, leur capacité de déformation étant altérée par la présence des ANCA sur leur membrane. Ces deux derniers mécanismes restent putatifs.

Cette hypothèse ne suffit pas à expliquer la formation de granulome. Ceci probablement parce que les physiopathogénies des vascularites à ANCA-MPO et ANCA-PR3 sont différentes, l'implication de la lignée monocyte/macrophage étant un élément clé des vascularites à ANCA-PR3. La PR3 externalisée par le neutrophile activé ou lors de son apoptose peut alors être prise en charge par des cellules présentatrices d'antigène, la maturation des cellules dendritiques pouvant être facilitée par la présence de PR3.

La cellule présentatrice d'antigène interagit avec des lymphocytes TCD4 spécifiques de la MPO ou de la PR3. Leur voie d'activation reste sujette à controverse. Certains auteurs estiment qu'il existe une réponse lymphocytaire TH1 dans les formes granulomateuses et une réponse lymphocytaire TH2 avec sécrétion d'IL4 et d'IL10 dans les formes systémiques. En revanche, certaines publications concluent à une réponse TH1 prédominante, avec sécrétion de TNFα et d'INFγ, permettant la migration et la maturation des macrophages. L'activation chronique du système immunitaire permettrait, notamment *via* BLYS et l'interleukine 21, la maturation et le « switch » isotypique des lymphocytes B auto-réactifs. Le recrutement des macrophages permet la sécrétion d'IL12, aboutissant à une réponse TH17, avec sécrétion d'IL8, activant le relargage des polynucléaires neutrophiles de la moelle osseuse et leur migration vers les sites de l'inflammation. Cet « environnement cytokinique » induirait notamment la formation d'un granulome [93-96].

Pour expliquer la production initiale d'ANCA, plusieurs étiologies sont évoquées. Ainsi, il a été mis en évidence qu'une partie de la séquence de la PR3, appelée cPR3 (c pour complementary), possédait une homologie de structure avec le staphylocoque doré, pouvant induire une réaction croisée. De plus, l'injection de cPR3 permettait une immunisation contre la PR3 chez la souris et les ANCA-PR3 de patients étaient capables de réagir contre cPR3 [97]. Toutefois aucun anticorps anti-cPR3 n'était retrouvé chez des patients atteints de GPA [98]. Toujours dans l'hypothèse d'une réaction croisée, Kain et al. trouvaient chez la quasi-totalité des patients atteints de GNRP des anticorps anti-Lysosome Membrane-associated Protéin 2 (LAMP2). Ces derniers étaient capables (une fois injectés chez la souris) de provoquer une glomérulonéphrite. Cette protéine avait une homologie de 100% avec des protéines contenues dans certaines bactéries [99, 100]. Toutefois, la présence de ces nouveaux auto-anticorps n'était pas retrouvée dans l'étude de Roth et al. [101].

D'autres mécanismes sont également décrits. La fraction C5 du complément joue un rôle central chez les modèles murins. En effet, Xia et al. montraient que des souris KO pour C5 ne pouvaient pas développer de vascularite ou de glomérulonéphrite en cas d'immunisation contre MPO [102]. De même, l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-C5 permettait la guérison d'une glomérulonéphrite induite chez la souris [103]. Enfin, l'expression de la PR3 permettait une inhibition de la phagocytose des PNN apoptotiques, favorisant la persistance de l'inflammation [104]. La présence d'une population T mémoire responsable des lésions tissulaires, le rôle des lymphocytes T régulateurs dans la différenciation TH17, la surexpression de la NETose dans les populations atteintes de VAA, sont autant de pistes supplémentaires, susceptibles de nous aider à appréhender la physiopathologie complexe de ces maladies.

Sur le plan génétique, une étude publiée en 2012 permettait d'identifier plusieurs gènes de susceptibilité de la GPA ou de la PAM. Parmi eux, étaient retrouvés : des gènes du CMH, le gène SERPINA1 (codant pour l' α 1-antitrypsine inhibitrice de PR3) ou PRTN3 (codant pour la PR3). Il était intéressant de noter que ces polymorphismes, différents pour la GPA ou la PAM, étaient plus fortement liés au statut des ANCA (PR3 ou MPO) qu'au diagnostic clinique (ANCA-PR3 associés des polymorphismes du HLA-DP, de SERPINA1, PRTN3 et ANCA-MPO associés des polymorphismes de HLA-DQ). Cette observation renforçait l'idée de voies physiopathologiques différentes en fonction du type d'ANCA retrouvé [105].

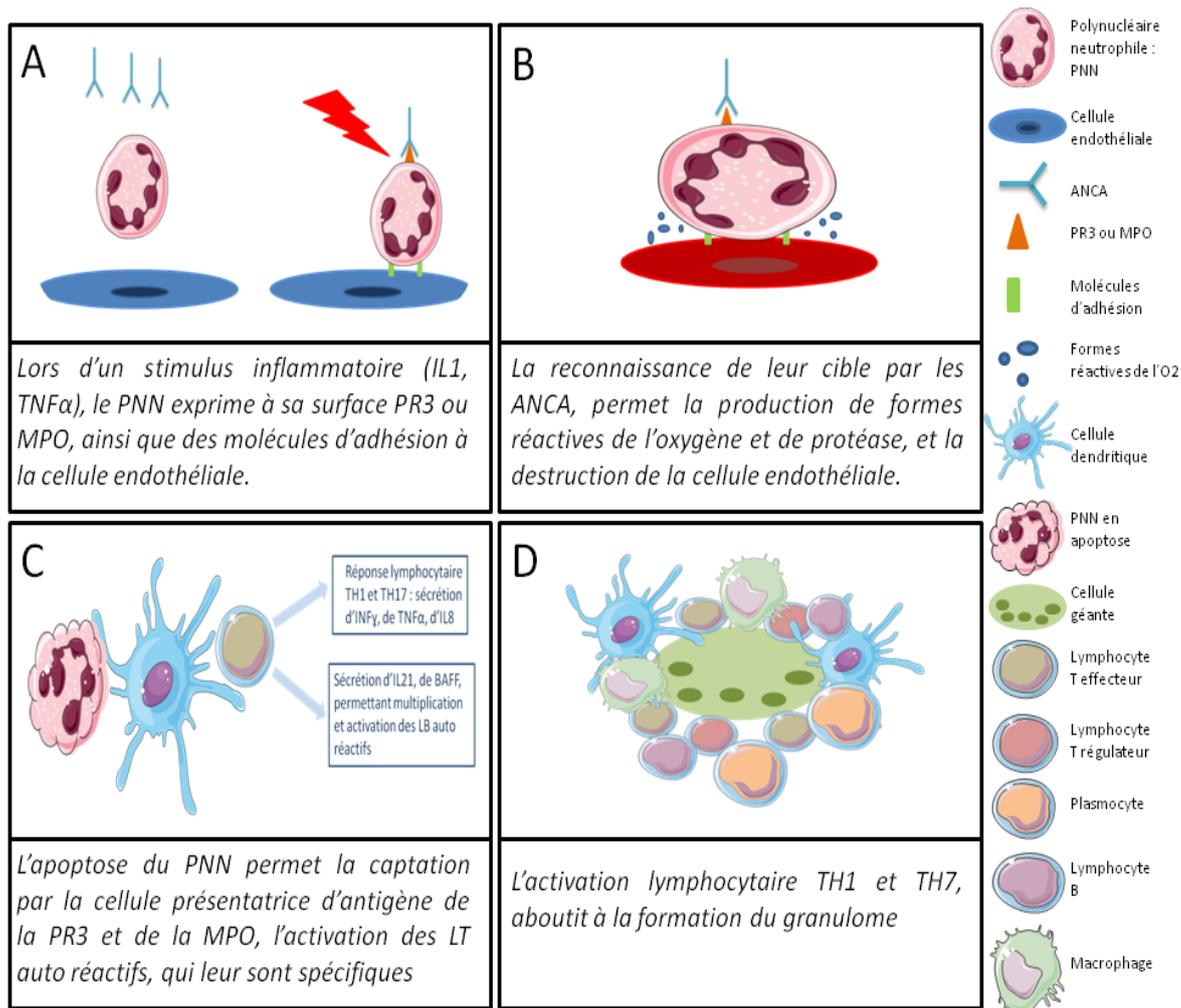


Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques des vascularites à ANCA positifs

F. Probabilité post-test

Malgré l'implication directe des ANCA dans la physiopathologie des VAA et leur prévalence élevée dans les VAA, les données actuelles ne permettent pas de faire des ANCA la pièce maitresse du diagnostic de VAA.

Ainsi, une étude publiée en 2001 [106] s'était intéressée aux valeurs prédictives positive et négative du dépistage des ANCA, en se basant sur les taux de spécificité et de sensibilité déterminés dans une étude précédente [66]. Il s'agissait d'une étude anglaise, monocentrique, rétrospective, portant sur plus de 2000 demandes d'ANCA.

Dans cette étude, la valeur prédictive positive était extrêmement variable, selon le service demandeur. En effet, elle était de 79% dans le service de rhumatologie en associant ELISA et immunofluorescence indirecte et de 0% dans le service de neurologie [106].

Une autre étude, publiée en 2000, s'était également intéressée aux performances diagnostiques des ANCA. Elle portait sur 856 patients consécutifs, tous hospitalisés au « Vasculitis Center » de l'Hôpital John Hopkins de Baltimore. La prévalence dans cette population de VAA restait importante, calculée à 8,1%, permettant une valeur prédictive positive de 85% pour l'ELISA, de 43% pour l'immunofluorescence indirecte et de 88% si les deux tests revenaient positifs. La valeur prédictive négative était satisfaisante : 97% pour l'immunofluorescence indirecte, 96% pour l'ELISA [107].

Enfin, une étude rétrospective et monocentrique, publiée en 2011, était réalisée sur une population grecque, entre 2003 et 2006. 661 demandes d'ANCA sur 10 803 étaient revenues positives (soit 6,1%) en immunofluorescence indirecte ou en ELISA. Les renseignements cliniques avaient pu être récupérés pour 552 patients, parmi lesquels seulement 113 présentaient une VAA (soit 20,5%). La valeur prédictive positive de l'immunofluorescence seule était de 20,6%, celle de l'ELISA seule était de 74,1% et enfin la valeur prédictive positive était de 84,5% en cumulant les deux techniques. Les renseignements cliniques n'ayant été récupérés que pour les patients où les ANCA étaient positifs, la sensibilité et la valeur prédictive négative ne pouvaient pas être calculées [108].

Ces différents résultats pondèrent la puissance diagnostique des ANCA et mettent en lumière la nécessité d'une prescription raisonnée et justifiée d'ANCA.

III. Prescription des ANCA aux CHU de Bordeaux en 2013

Les ANCA sont un outil intéressant dans la démarche diagnostique des VAA. Cependant, il existe de nombreuses limites : leur négativité dans environ 10% des cas de GPA et de PAM et dans 50% des cas de GEPA et leur présence dans un nombre important d'autres maladies (hépatites auto-immunes, maladies chroniques inflammatoires de l'intestin, connectivites, infections, mucoviscidose...). De plus, les données de la littérature convergent pour démontrer que leur efficacité dans le diagnostic des VAA est grandement fonction de la pertinence de la demande, avec une valeur prédictive positive variant de 0 à 85%.

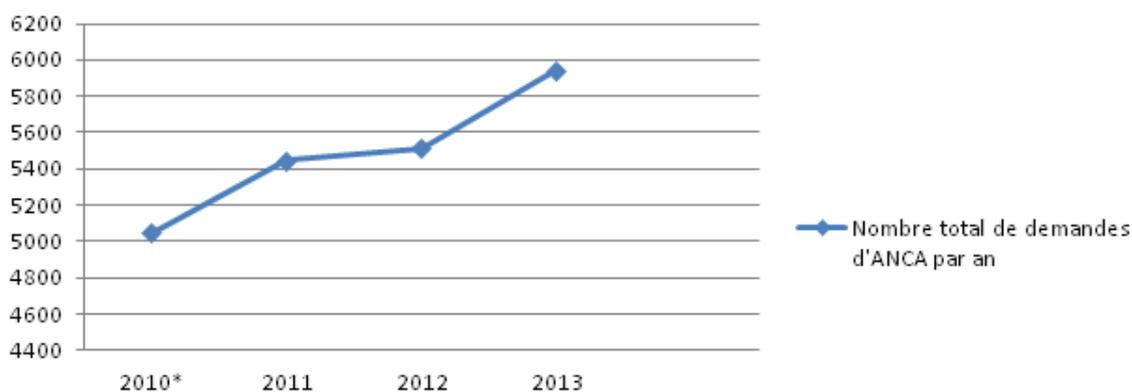
De plus, si la valeur prédictive négative semble élevée (96%), il ne faut pas oublier qu'elle est en partie due à la faible prévalence des VAA. L'absence d'ANCA dans une proportion non négligeable des cas, ne permet pas, en cas de négativité, d'éliminer le diagnostic de VAA, notamment en cas de probabilité clinique élevée. Dès lors, le dosage d'ANCA dans le cadre des VAA, doit seulement être utilisé pour conforter et renforcer une forte suspicion clinique. Seule l'histologie permettra une certitude diagnostique. Ainsi, pour une affection à l'incidence faible (environ 20 cas/an et par million d'habitants) et même si le diagnostic de VAA est complexe et implique de nombreux diagnostics différentiels, il semble logique que la demande d'ANCA visant au diagnostic de VAA soit en volume peu importante.

Pourtant, le nombre de prescriptions d'ANCA parvenant au laboratoire d'Immunologie du CHU de Bordeaux est élevé. Nous avons donc décidé de nous intéresser à la prescription d'ANCA durant l'année 2013 au CHU de Bordeaux, afin de déterminer : (i) les services grands prescripteurs d'ANCA, (ii) le pourcentage de demandes retrouvant la présence d'ANCA, (iii) le nombre de VAA détectées, (iv) de déterminer le taux de pertinence de ces demandes. Les objectifs étaient de définir une stratégie simple, en réalisant un questionnaire à joindre au bon de demande d'ANCA (précisant les renseignements cliniques justifiant la prescription) et de quantifier son impact sur le volume des demandes et la pertinence des prescriptions.

A. Description des demandes d'ANCA en 2013

En 2013, 5943 demandes d'ANCA ont été adressées au laboratoire d'Immunologie de Bordeaux, provenant du CHU de Bordeaux principalement, du CH de Dax, et de manière plus marginale d'autres CH de la région à visée d'expertise.

Elles concernaient 2744 patients masculins (1778 de plus de 50 ans et 966 de moins de 50 ans) et 3199 patientes (1849 de plus de 50 ans et 1350 de moins de 50 ans). Le nombre total de demandes était en progression constante, depuis plusieurs années. Ainsi, en 2010, on retrouvait 5044 demandes (nombre extrapolé à partir des 221 derniers jours de 2010, le système informatique du laboratoire d'Immunologie ayant été remplacé début 2010), contre 5446 en 2011, et 5511 en 2012.



* données extrapolées à partir des données des 221 derniers jours de 2010

Figure 5 : Nombre de demandes d'ANCA au laboratoire d'Immunologie du CHU de Bordeaux, par année

Parmi ces demandes, 1765 (soit 29,7%) provenaient des trois services de Médecine Interne, dont 1606 (soit 29%) étaient issues des deux services orientés vers l'immunologie clinique. Les principaux prescripteurs étaient ensuite la Neurologie, toutes orientations confondues, avec 788 demandes (soit 13,3%), puis les services de Néphrologie et de Transplantation Rénale et celui de Maladies Infectieuses, représentant tous les deux près de 5% des demandes totales, avec respectivement 386 (soit 6,5%) et 253 demandes (soit 4,3%). Le chiffre élevé de prescriptions d'ANCA dans les services de Maladies Infectieuses pourrait s'expliquer par une orientation de Médecine Interne en partie conservée. Comme attendu, les services de Rhumatologie, Dermatologie et Pneumologie, représentaient également une part importante de la prescription d'ANCA : 291 demandes (soit 4,9%) pour la Rhumatologie, 235 (soit 4%) pour la Pneumologie et 204 (soit 3,4%) pour la Dermatologie.

De manière plus surprenante au vu de la faible fréquence des atteintes cardiaques et oculaires dans les vascularites associées aux ANCA, les services de Cardiologie et d'Ophtalmologie, étaient également de grands pourvoyeurs de demandes d'ANCA, avec respectivement 233 demandes (soit 3,9%) et 103 demandes (soit 1,7%). Plus logiquement, le service de Médecine Vasculaire comptait pour 3,9% des demandes, soit 234 prescriptions d'ANCA par an. De même, du fait de la potentielle gravité de ces maladies, il n'était pas étonnant de noter que les différents services de Réanimation Médicale cumulaient 121 demandes (soit 2%).

Enfin, les services d'Endocrinologie/Diabétologie, de Pédiatrie, et d'Hépto-gastro-entérologie étaient responsables chaque année respectivement de 175 (soit 2,9%), 99 (soit 1,7%), et 61 demandes (soit 1%). Tous les autres services demandeurs contribuaient à moins d'1% des prescriptions d'ANCA. Ainsi, on retrouvait 21 demandes pour les services d'Urgences et de post-Urgence, 1 pour l'Allergologie, 22 pour les services de court séjour de Gériatrie, 10 pour les services de Soins de Suite et de Réadaptation, 32 pour le Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire et 37 pour les services d'Hématologie Biologique. Les services de Chirurgie et de Réanimation Chirurgicale ne participaient que de manière marginale à la prescription d'ANCA, avec 27 demandes pour la Chirurgie, 6 pour la Réanimation Chirurgicale. Les services d'Oncologie Médicale, de Gynécologie/Obstétrique avaient prescrit respectivement 7 et 26 demandes d'ANCA. De manière inattendue, le service d'Oto-Rhino-Laryngologie n'était responsable que de 4 prescriptions d'ANCA durant l'année 2013.

Enfin, le CH de Dax était pourvoyeur de 470 prescriptions de recherche d'ANCA (soit 7,9%). Les 283 autres demandes (soit 4,8%), étaient dues à des demandes d'expertises d'autres laboratoires de la région et à des prescriptions externes réalisées au centre de prélèvement du CHU de Bordeaux.

Ces premières données permettent déjà d'émettre plusieurs remarques. En effet, les VAA sont des pathologies dont l'incidence cumulée peut être estimée en France à 20 cas/million d'habitants/an. Pour un bassin de population d'environ 4 millions d'habitants (3,2 millions pour l'Aquitaine et moins d'1 millions pour la Charente et la Charente Maritime), soit une incidence estimée à moins de 100 nouveaux cas par an, le chiffre de 5943 demandes d'ANCA paraît disproportionné. De même, la distribution des prescriptions d'ANCA en fonction de services pouvait étonner. Si la prépondérance des services de Médecine Interne sur les services de spécialité d'organe paraissait logique, la représentation importante de certains services était plus étonnante. Ainsi, la neurologie paraissait surreprésentée. Même si les manifestations neurologiques centrales et surtout périphériques sont fréquentes dans les vascularites associées aux ANCA, elles sont, notamment pour les multinévrites, rarement isolées, et les diagnostics différentiels sont nombreux. Concernant le nombre élevé de demandes émanant des services d'Endocrino/Diabétologie, d'Hépto-gastro-entérologie et de Pédiatrie, on peut supposer qu'il est lié en grande partie à des indications hors vascularite (notamment les hépatites auto-immunes et les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin).

Malgré cette hypothèse, il était surprenant de constater que les demandes de recherche d'ANCA étaient plus nombreuses dans les services d'Endocrino/Diabétologie que dans ceux d'Hépatogastro-entérologie. De même, on constatait que les demandes d'ANCA étaient presque 45 fois plus nombreuses en Endocrino/Diabétologie qu'en ORL.

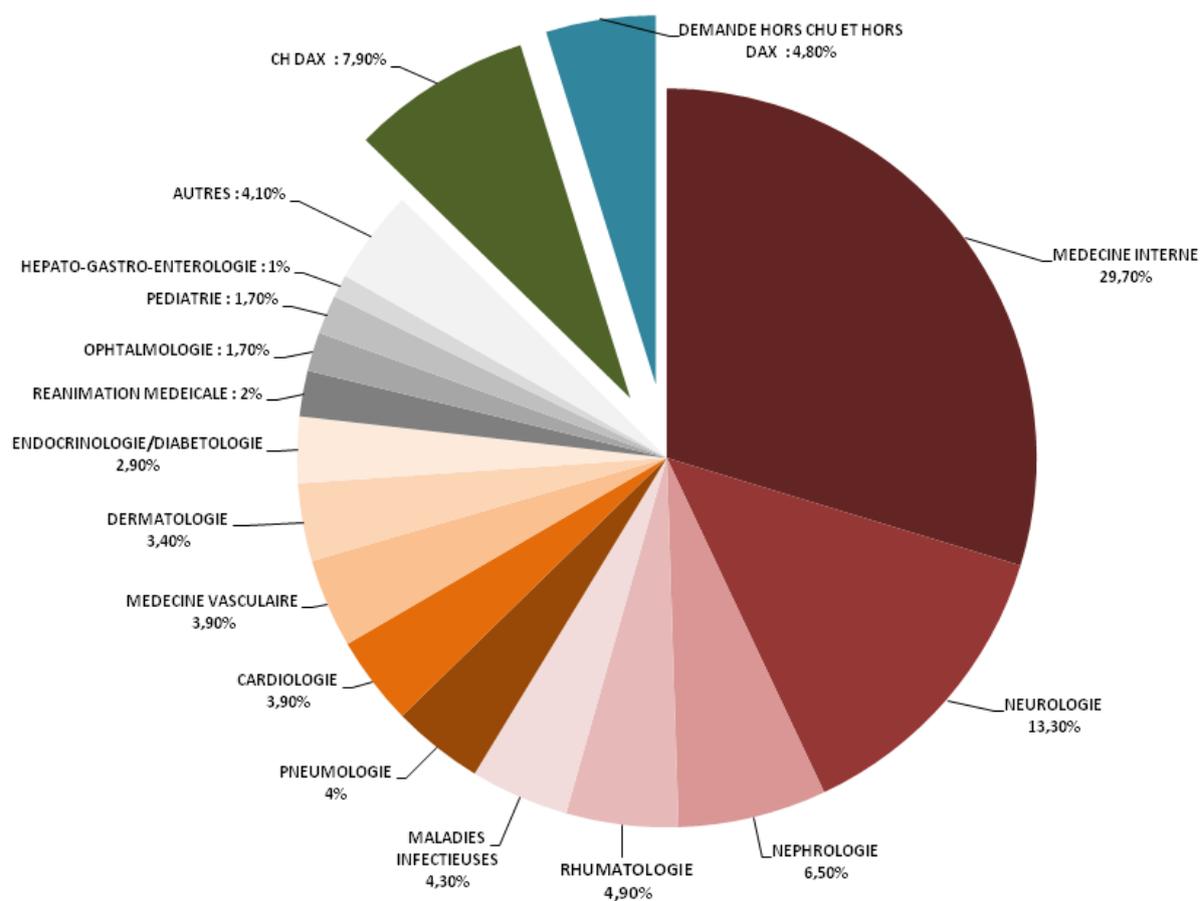


Figure 6 : Répartition des demandes d'ANCA en 2013 en fonction du service d'origine

Cette impression de sur-prescription d'ANCA est renforcée lorsqu'on étudie le pourcentage de résultats positifs de ces demandes.

En effet, sur ces 5943 demandes, 4623 retrouvaient un résultat négatif en immunofluorescence indirecte (soit 77,8%), 430 étaient positives à des taux peu significatifs (13 à 1/20^{ème}, 417 à 1/50^{ème}) (soit 8,7%), 2 étaient douteuses (0,03%) et seulement 630 demandes (soit 10,6%) revenaient positives à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} et 91 étaient ininterprétables du fait de la présence d'anticorps anti-noyaux (AAN).

Concernant le type d'ANCA, on notait 498 résultats positifs à cANCA, mais à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans seulement 224 cas (soit 3,8% des demandes). Des pANCA étaient mis en évidence dans 192 cas, dont 179 cas à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 3% des demandes). Les pANCA atypiques contribuaient à 265 demandes positives, mais à un taux supérieur à 1/50^{ème} dans seulement 194 cas (soit 3,3%). Les cANCA atypiques étaient plus marginaux, car ils n'étaient retrouvés que dans 28 cas, dont 9 à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 0,2%). Enfin, de manière anecdotique, 22 demandes revenaient positives avec une double positivité périnucléaire et cytoplasmique, et 2 avec une double positivité cytoplasmique et atypique (toutes à des dilutions supérieures à 1/50^{ème}).

Concernant les résultats en Luminex®, alors que les cANCA sont prédominants, une positivité de la spécificité anti-MPO était retrouvée lors de 392 demandes, contre une positivité dans 184 demandes de la spécificité anti-PR3. Pour les auto-anticorps anti-MPO, seulement 146 sur 392 avaient un « pattern » de fluorescence périnucléaire en immunofluorescence indirecte. Pour les auto-anticorps anti-PR3, seuls 92 sur 184 avaient un « pattern » cytoplasmique typique. Enfin, 7 cas présentaient en Luminex® des anticorps anti-PR3, mais avec une IFI négative. Parmi eux, 3 étaient des demandes réalisées chez des patients déjà traités pour une VAA. Enfin, 10 demandes étaient positives en Luminex® pour la MPO, malgré une IFI négative et aucun de ces cas ne concernait une VAA.

B. Coût matériel, financier et humain de la détection des ANCA

Au CHU de Bordeaux, la lecture de l'immunofluorescence indirecte est réalisée par lecture manuelle. La méthode utilisée pour la détection spécifique de la PR3 ou de la MPO est le Luminex® avec une confirmation, si nécessaire, par immunodot.

Pour chaque série, le temps de manipulation est d'environ 4 heures. En se basant sur la nomenclature des actes de biologie médicale, chaque dosage (en incluant IFI et Luminex®) coûte 41,40 €, soit un budget annuel d'environ 246 000 € en 2013, contre 208 000 € en 2010, 225 000 € en 2011 et 228 000 € en 2012.

C. Evaluation de la pertinence sur 501 demandes sélectionnées aléatoirement en 2013

1. Définition de la pertinence

Afin d'évaluer la pertinence de la prescription des ANCA au CHU de Bordeaux en 2013, 501 dossiers ont été choisis de manière aléatoire. Nous avons choisi d'étudier la pertinence des prescriptions entre janvier 2013 et mars 2013 inclus. Cette période a été choisie afin d'exclure les premiers et derniers mois d'un semestre d'interne. En effet, les examens complémentaires biologiques (hors consultation) sont en grande partie prescrits par des internes. Or, lors des premiers mois d'un semestre d'interne, le volume de prescriptions d'examens complémentaires peut être plus important, lié à l'utilisation excessive de la biologie. Durant cette période, nous avons donc choisi de retenir 501 dossiers en les sélectionnant par ordre alphabétique, permettant ainsi une répartition uniforme des demandes analysées sur les 3 mois. Pour chaque dossier, nous notions : le résultat de la recherche d'ANCA, le type d'atteinte viscérale ayant justifié la demande et la pertinence de la demande. Les demandes d'ANCA faites dans le cadre du suivi d'une vascularite associée aux ANCA étaient exclues. De même, nous retenions uniquement les prescriptions émanant du CHU de Bordeaux.

Les critères diagnostiques validés dans les vascularites associées aux ANCA restent des outils imparfaits et sont principalement utilisés à des visées de classification. Ils existent pour la GPA et la GEPA, mais pas pour les PAM. De plus, leur sensibilité est imparfaite (de l'ordre de 85%). En outre, ils incluent pour la GEPA des critères histologiques. Enfin, la classification issue du consensus européen de 2007 [71] permet principalement de classer une vascularite en GEPA, GPA, PAM ou PAN. Nous avons choisi de ne pas utiliser ces critères qui auraient été trop restrictifs et inadaptés, notamment pour les situations cliniques les plus compliquées.

La définition de la pertinence des demandes n'a donc pas été établie en fonction d'un quelconque algorithme. Il existe toutefois des recommandations concernant la prescription d'ANCA [62], mais qui négligent les atteintes cardiaques et neurologiques centrales. Elles définissent une glomérulonéphrite (notamment si elle est rapidement progressive), une hémorragie alvéolaire, une vascularite cutanée, des nodules pulmonaires multiples, une atteinte destructive chronique des voies aériennes supérieures, une sinusite ou une otite chronique, une sténose trachéale sous-glottique, une polyneuropathie ou une neuropathie multiple, une pseudo-tumeur inflammatoire rétro-orbitaire, une fibrose pulmonaire et des manifestations oculaires (épisclérite, uvéite, vascularite rétinienne), comme autant de situations devant faire rechercher la présence d'ANCA. Toutefois, ces recommandations insistent sur la nécessité de la présence de signes systémiques, notamment en cas d'atteinte cutanée, oculaire et neurologique périphérique. De plus, elles précisent que le dosage d'ANCA ne doit être demandé qu'en « l'absence d'autre cause évidente », laissant ainsi une grande place à l'interprétation.

Même s'il existe une multitude de situations cliniques pouvant faire évoquer une vascularite associée aux ANCA, on peut toutefois dessiner plusieurs axes permettant d'étayer une demande d'ANCA. Les vascularites à ANCA sont, à l'exception des formes ORL ou des voies aériennes supérieures et des formes rénales limitées, des maladies aiguës ou subaiguës, avec des taux de mortalité à 5 ans situés entre 5 et 60% selon la gravité initiale [1]. Des manifestations s'étendant sur plusieurs années, avec une stabilité clinique, ne sont éligibles pour une demande d'ANCA qu'à la condition d'être très évocatrices. De même, les vascularites à ANCA sont le plus souvent des maladies systémiques. Certaines manifestations, notamment articulaires, neurologiques périphériques et cutanées, ne sont qu'exceptionnellement isolées. Ainsi, par exemple, une polyarthrite isolée ou une multinévrite sans autre signe évoluant depuis deux ans chez un patient diabétique et sans signes généraux ne justifient pas un dosage d'ANCA en première intention. Du fait de la gravité de ces atteintes, des tableaux de vascularite cérébrale ou de cardiopathie à coronaire saine et sans cause toxique semblent justifier la prescription d'ANCA. Pour l'atteinte rénale, l'entité de vascularite limitée au rein est actuellement bien définie, et les recommandations actuelles préconisent le dosage d'ANCA devant tout syndrome glomérulaire. Un patient atteint d'un syndrome pneumo-rénal doit bénéficier du dosage d'ANCA. Enfin, devant un purpura cutané d'allure vasculaire, même isolé, il paraît difficile de se passer de l'apport des ANCA, la définition histologique de cette entité clinique étant la vascularite des petits vaisseaux.

Au final, la principale et véritable question à se poser est : « si le résultat est positif, vais-je retenir le diagnostic de vascularite associée aux ANCA ? ».

Chaque dossier était relu, afin de définir si la demande était pertinente ou non. Certaines situations ne posaient pas de problème. Cependant, la prescription d'ANCA n'était clairement pas justifiée dans certains cas : bilans auto-immuns systématiques durant le suivi d'autres pathologies auto-immunes, exploration d'une adénopathie, bilan de cytopénie, de thrombophilie devant une thrombose des gros vaisseaux. Certains dossiers entraînaient plus de difficultés. Par exemple, la prescription d'ANCA lors de polyarthralgies était fréquente. Pourtant, malgré la fréquence élevée de manifestations articulaires durant les VAA, à la lecture des dossiers, elle était souvent non pertinente. Ainsi, un grand nombre de demandes, réalisées devant des tableaux évidents de spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, de fibromyalgie ou de cause dégénérative, toujours en l'absence de signe systémique, étaient définies comme non pertinentes. Comme expliqué ci-dessus, la présence d'une cardiopathie sans cause ischémique ou toxique, même en l'absence d'image de vascularite à l'IRM cardiaque, semblait justifier l'utilisation des ANCA. Concernant l'atteinte rénale, certains dossiers soulevaient également des questions. Par exemple, en cas d'insuffisance rénale aiguë, la quantification et la caractérisation de la protéinurie et du sédiment urinaire étaient souvent mal définies et ne permettaient pas de nous orienter vers un syndrome glomérulaire. Malgré tout, la gravité du tableau clinique, la présence de signes extra-rénaux, particulièrement pulmonaires, permettaient de justifier la présence d'ANCA. Les atteintes pulmonaires et neurologiques posaient le plus d'interrogations et étaient les plus soumises à interprétation. Les ANCA étaient en effet prescrits de manière presque systématique lors du bilan de pneumopathie interstitielle et de neuropathie et assez largement lors des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les atteintes multi-névritiques, sauf en cas d'étiologie évidente, étaient retenues comme une cause pertinente de prescription d'ANCA. La pertinence des demandes d'ANCA en cas de polyneuropathie n'était retenue que pour des atteintes évolutives, sans cause évidente associée ou avec des signes extra-neurologiques associés. Concernant les AVC, les critères susceptibles de confirmer la pertinence de la demande d'ANCA étaient : l'âge jeune, mais surtout l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique ou la présence d'anomalies compatibles à l'IRM (rehaussement des artères cérébrales, anomalies en angio-IRM artérielle en temps de vol, lésions multiples et d'âges différents, prise de contraste méningée ou corticale).

Enfin, dans le cadre du bilan d'une pneumopathie interstitielle, la variabilité des atteintes pulmonaires dans les VAA, la difficulté pour définir un diagnostic étiologique en cas de pneumopathie interstitielle et l'implication thérapeutique en cas de diagnostic de VAA, nous ont amenés à considérer comme pertinente une prescription systématique des ANCA dans ces situations. La pertinence de chaque demande a été évaluée indépendamment par deux lecteurs, afin de limiter la subjectivité de cette analyse. En cas de désaccord, chaque dossier était discuté jusqu'à l'obtention d'une décision consensuelle.

2. Résultats

a) Résultats des 501 demandes

Les 501 demandes impliquaient 211 patients masculins et 290 patientes. Les résultats de cet échantillon n'étaient pas tout à fait comparables à ceux de l'ensemble de l'année 2013, avec 86% de résultats négatifs (431 cas sur 501) contre 77,8% sur l'ensemble de l'année 2013. Durant le « screening » des dossiers, 33 demandes étaient réalisées dans le cadre du suivi des VAA. Elles ont été, par la suite, retirées de l'analyse. Elles représentaient 33 cas en plus des 501 sélectionnés (soit 33 cas sur 534, soit 6,2% des demandes réalisées pour le suivi d'une VAA). Parmi elles, 16 demandes revenaient positives en cumulant l'IFI et le Luminex®. En additionnant les demandes émanant de centre hospitalier extérieur (34 demandes négatives sur 45) et celles réalisées dans le cadre du suivi de VAA, on aboutissait à 83,2% de résultats négatifs.

Pour 29 cas sur 501 (soit 5,8% des demandes), nous retrouvions en immunofluorescence indirecte des résultats positifs à des dilutions supérieures à 1/50^{ème}. 41 demandes trouvaient un résultat soit douteux (n=35) soit ininterprétable (n=6), représentant 8,2% des demandes. Concernant les résultats ininterprétables, liés à la présence d'anticorps anti-noyau, 3 trouvaient en Luminex® des anticorps anti-MPO, 1 des anti-PR3 et 2 restaient négatifs en Luminex®.

Nous avons analysé ensuite les 68 demandes correspondant aux 29 cas avec une immunofluorescence positive à des dilutions supérieures à 1/50^{ème}, aux 35 cas à des dilutions inférieures et aux 4 cas ininterprétables en IFI, mais positifs en Luminex®. Parmi ces demandes, on retrouvait 39 cas avec une fluorescence cytoplasmique, dont seulement 11 cas avec des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 2,2% des demandes totales).

Concernant la fluorescence périnucléaire, elle était notée lors de 3 demandes, toutes à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 0,6% des prescriptions totales). La fluorescence était ensuite de type périnucléaire atypique dans 19 cas (dont 11 à des dilutions supérieures à 1/50^{ème}), de type cytoplasmique atypique dans 2 cas (à chaque fois à des dilutions inférieures à 1/50^{ème}) et de type à la fois cytoplasmique et périnucléaire dans 1 cas.

Pour le Luminex®, une spécificité anti-MPO et anti-PR3 était décrite dans respectivement 9 et 5 cas. Nous retrouvions seulement 2 pANCA avec spécificité anti-MPO et 3 cANCA avec spécificité anti-PR3.

Ainsi, cet échantillon comprenait plus de résultats négatifs et un pourcentage plus faible de résultats positifs en immunofluorescence indirecte à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (5,8% contre 10,7% sur l'ensemble de l'année 2013), ainsi qu'en Luminex® (1,8% sur l'échantillon contre 6,6% sur la population totale pour la MPO et 1% contre 3,1% pour la PR3). L'utilisation d'un intervalle de fluctuation au seuil de 95%, permettait de considérer que la fréquence des résultats positifs en IFI à une dilution supérieure à 1/50^{ème}, dans l'échantillon de 501 patients, était significativement inférieure à celle de la population de 2013, au risque d'erreur de 5% ($I \sim [0,08 ; 0,134]$, $f = 0,058$). De même, la fréquence des résultats positifs pour la MPO ($I \sim [0,044 ; 0,088]$, $f = 0,018$) et pour la PR3 ($I \sim [0,016 ; 0,046]$, $f = 0,01$) était significativement inférieure dans l'échantillon, comparée à celle de la population totale de 2013.

b) Pertinence des prescriptions

Sur 501 demandes, 5 étaient réalisées dans le cadre du diagnostic d'une maladie chronique inflammatoire de l'intestin, 11 dans un contexte de recherche d'hépatite auto-immune. En ne retenant que les 485 patients restants, pour lesquels la recherche d'ANCA avait été réalisée dans l'optique du diagnostic d'une VAA, nous avons estimé que seules 140 demandes étaient justifiées, soit 28,7% des demandes.

77 prescriptions au moins (soit 15,9%) étaient probablement réalisées dans le cadre de bilans auto-immuns systématiques, c'est-à-dire dans le cadre du suivi de maladies auto-immunes ou apparentées (Sarcoïdose) déjà « étiquetées », sans nouvelle manifestation ou sans rechute.

Nous avons également retenu dans cette définition de « bilan systématique », les dosages d'ANCA réalisés lors de bilans auto-immuns systématiques, avant instauration d'une biothérapie, pour une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthropathie après échec d'une première ligne de traitement (anti-inflammatoire non stéroïdien ou methotrexate).

Enfin, sur les 501 demandes sélectionnées, on ne retrouvait aucun cas pour lequel le diagnostic de vascularite à ANCA n'avait pu être posé. Cela correspondait à une valeur prédictive positive des ANCA de 0% et *a contrario* à une valeur prédictive négative de 100%. Ces résultats, pourtant définis sur un échantillon assez large, restent bien sur largement critiquables. En effet, ils ne sont dus qu'à la prévalence nulle de VAA dans cet échantillon. Ils traduisent toutefois la perte d'efficacité diagnostique des ANCA, lorsque la prescription d'ANCA est irraisonnée.

c) Analyse des résultats en fonction de l'atteinte viscérale

Afin de comprendre cette prescription irraisonnée d'ANCA, il convient de s'intéresser aux motifs de la demande d'ANCA. Pour chaque dossier nous notions la ou les atteinte(s) viscérale(s) ayant justifié la prescription d'ANCA et ce sans juger si cette atteinte était réellement compatible avec une VAA. Par exemple, la notion d'atteinte rénale était retenue, devant toute protéinurie, hématurie ou insuffisance rénale, tant qu'elle était décrite comme la cause de la demande dans le dossier, même en l'absence de syndrome glomérulaire avéré.

Sur les 501 demandes, 38 (soit 7,6%) étaient motivées par une atteinte rénale. Le résultat en immunofluorescence était positif à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} dans 5 cas sur 38 (soit 13,2%) et à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans 3 cas (soit 7,9%). La prescription d'ANCA était justifiée dans 30 cas sur 38 (soit 78,9%), dont 5 résultats positifs : 3 à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} (soit 10%) et 2 à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 6,7%).

47 demandes (soit 9,4%) étaient motivées par une atteinte pulmonaire. Le résultat en immunofluorescence était positif à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} dans 4 cas sur 47 (soit 8,5%) et à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans 6 cas (soit 12,8%). La prescription d'ANCA était justifiée dans 32 cas sur 47 (soit 68,1%), dont 8 résultats positifs : 3 à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} (soit 9,4%) et 5 à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 15,6%).

16 demandes (soit 3,2%) étaient motivées par une atteinte ORL. Le résultat en immunofluorescence était positif à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} dans 2 cas sur 16 (soit 12,5%), à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans aucun cas. La prescription d'ANCA était justifiée dans 12 cas sur 16 (soit 75%), pour 1 résultat positif à une dilution inférieure à 1/50^{ème}.

47 demandes (soit 9,4%) étaient motivées par une atteinte neurologique périphérique. Le résultat en immunofluorescence était positif à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} dans 2 cas sur 47 (soit 4,3%) et à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans 2 cas (soit 4,3%). La prescription d'ANCA était justifiée dans 24 cas sur 47 (soit 51,1%), dont 1 résultat positif à une dilution supérieure à 1/50^{ème} (soit 4,2%).

26 demandes (soit 5,2%) étaient motivées par une atteinte cutanée. Le résultat en immunofluorescence était positif à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} dans 3 cas sur 26 (soit 11,5%) et à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans 2 cas (soit 7,7%). La prescription d'ANCA était justifiée dans 18 cas sur 26 (soit 69,2%), dont 2 résultats positifs : 1 à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} (soit 5,6%) et 1 à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 5,6%).

62 demandes (soit 12,4%) étaient motivées par une atteinte neurologique centrale. Le résultat en immunofluorescence était positif à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} dans 3 cas sur 62 (soit 4,8%) et à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans 4 cas (soit 6,5%). La prescription d'ANCA était justifiée dans 38 cas sur 62 (soit 61,3%), dont 5 résultats positifs : 2 à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} (soit 5,3%) et 3 à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 7,9%).

18 demandes (soit 3,6%) étaient motivées par une atteinte cardiaque. Le résultat en immunofluorescence était à chaque fois négatif. La prescription d'ANCA était justifiée dans 12 cas sur 18 (soit 66,7%).

101 demandes (soit 20,2%) étaient motivées par une atteinte articulaire. Le résultat en immunofluorescence était positif à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} dans 8 cas sur 101 (7,9%) et à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans 6 cas (soit 5,9%). La prescription d'ANCA était justifiée dans 20 cas sur 101 (soit 19,8%), dont 5 résultats positifs : 3 à des dilutions inférieures à 1/50^{ème} (soit 15%) et 2 à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} (soit 10%).

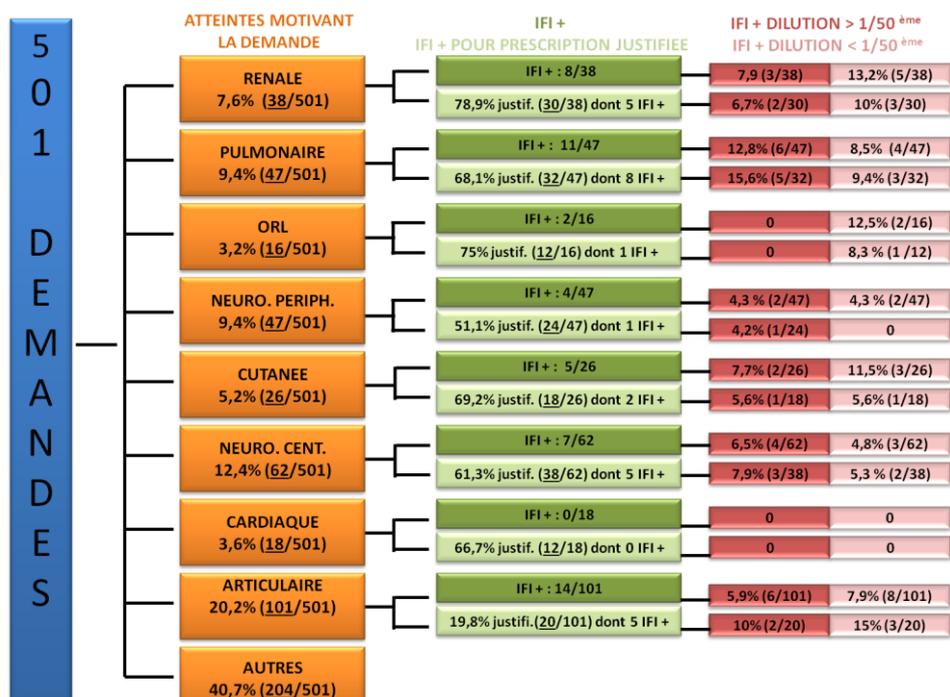


Figure 7 : Recueil des données concernant la prescription des ANCA entre janvier-mars 2013 : type d'atteinte viscérale ayant justifié la demande, résultat de la recherche d'ANCA (immunofluorescence indirecte) et pertinence de la demande

Finalement, parmi les 501 demandes, 204 (soit 40,7%) étaient réalisées pour une autre raison qu'une atteinte rénale, pulmonaire, ORL, neurologique périphérique ou centrale, cardiaque, cutanée, ORL ou articulaire. Evidemment, ces demandes étaient fréquemment considérées comme non pertinentes, avec seulement 12 prescriptions justifiées sur 204. Parmi les 297 demandes restantes, seules 119 (23,8%) étaient justifiées par l'existence de plusieurs atteintes viscérales, à même de traduire une maladie systémique. Pour les demandes d'ANCA indiquées devant une atteinte rénale, les requêtes définies comme justifiées comportaient plusieurs atteintes dans 11 cas sur 30, plus souvent que pour les prescriptions injustifiées (0 sur 8). Cela se vérifiait pour les demandes indiquées devant une atteinte pulmonaire (17 demandes justifiées par plusieurs atteintes viscérales sur les 32 requêtes pertinentes, contre 3 sur 15 pour les atteintes non pertinentes), ainsi que pour les demandes justifiées par une atteinte ORL (8 sur 12 pour les demandes justifiées contre 2 sur 4 pour les demandes non pertinentes), neurologique périphérique (14 sur 24 pour les demandes pertinentes contre 4 sur 23 dans le cas contraire), cutanée (11 sur 18 pour les demandes justifiées, 0 sur 8 sinon), neurologique centrale (18 sur 38 contre 1 sur 24), cardiaque (7 sur 12 contre 1 sur 6) et surtout articulaire (17 sur 20 pour les demandes pertinentes contre 5 sur 81 pour les demandes non justifiées).

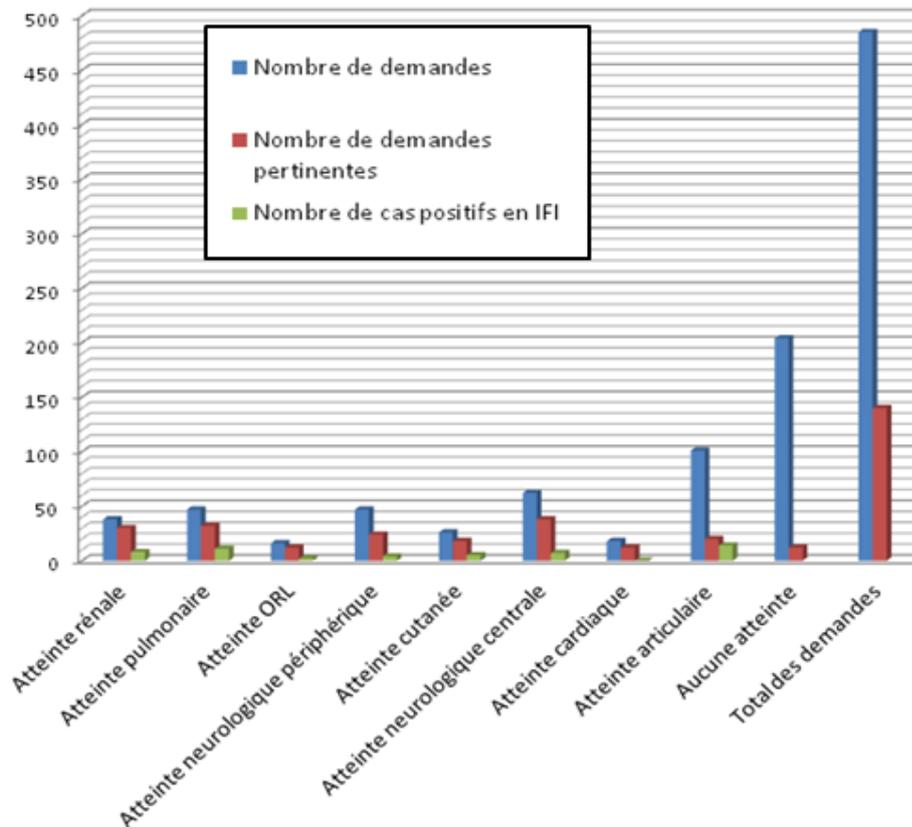


Figure 8 : Nombre de demandes (totales et pertinentes) par atteinte viscérale

Au final, en moyenne, 55% des demandes pertinentes étaient justifiées par plusieurs atteintes viscérales, contre seulement 9% des demandes non justifiées. Sur les 68 cas positifs, la demande était justifiée dans 8 cas par une atteinte rénale, dans 11 cas par une atteinte pulmonaire, dans 2 cas pour une atteinte ORL, dans 5 cas pour une atteinte neurologique périphérique, dans 5 cas pour une atteinte cutanée, dans 4 cas pour une atteinte neurologique centrale, dans 6 cas pour une atteinte articulaire et dans aucun cas pour une atteinte cardiaque. Dans 27 cas, aucune de ces atteintes n'était présente. Ces résultats ont permis de mettre en évidence que le nombre de demandes non justifiées étaient principalement lié aux demandes d'ANCA en l'absence de manifestation clinique évocatrice de VAA. En effet, si le taux de pertinence des demandes restait faible pour des requêtes devant des atteintes articulaires et neurologiques périphériques (respectivement 19,8% et 51,1%), il s'avérait satisfaisant dans les demandes concernant d'autres atteintes viscérales (de 61,3% pour les atteintes neurologiques centrales à 78,9% pour les atteintes rénales). Par contre, le faible pourcentage de demandes pertinentes était lié principalement aux prescriptions d'ANCA en l'absence de manifestation clinique évocatrice, seules 12 demandes sur 204 (soit 5,9%) étaient pertinentes.

d) Description des cas avec positivité des ANCA

Dans notre échantillon, la positivité des ANCA ne permettait pas de poser le diagnostic de vascularite à ANCA. Nous nous sommes donc intéressés aux diagnostics des patients chez qui la recherche d'ANCA était positive quels que soient le titre ou la méthode (IFI ou Luminex®), soit un échantillon de 68 patients. Nous avons identifié les pathologies aiguës ou chroniques motivant la consultation ou l'hospitalisation et la demande d'ANCA. Les patients étant fréquemment polyopathologiques et les ANCA étant associés à de multiples maladies, plusieurs pathologies pouvaient être retenues chez un même patient comme responsables de la présence d'ANCA.

Sur ces 68 patients, on retrouvait ainsi 7 pathologies infectieuses (soit 10,3%), 12 connectivites (soit 17,6%), 6 vascularites autres ou maladies inflammatoires (2 maladies de Horton, 3 MICI, et une vascularite cryoglobulinémique) soit 8,8%, 7 rhumatismes inflammatoires, 5 pathologies tumorales bénignes ou malignes (soit 7,4%), 4 pathologies pulmonaires (soit 5,9%).

Chez 16 patients, aucun diagnostic n'avait pu être posé. Les autres pathologies retrouvées étaient très variées : des atteintes neurologiques diverses (2 AVC, une migraine, une séquelle de poliomyélite, un Guillain-Barré, une sclérose en plaque), 2 maladies dermatologiques (urticaire chronique et dermatite atopique), 2 diabètes de type 2 (dont un avec une polyneuropathie), puis une cholangite sclérosante primitive, une silicose, une maladie de Raynaud, une algodystrophie, une intoxication médicamenteuse volontaire au paracétamol, 2 uvéites antérieures, une insuffisance rénale sur néphroangiosclérose bénigne et une maladie de Carrington.

Parmi les pathologies infectieuses retrouvées, nous recensons une pneumopathie bactérienne nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* et à Staphylocoque doré, une pneumopathie grippale, deux ostéites (une non documentée et une à Staphylocoque épidermidis méticillino-résistant [SERM] sur prothèse de genou), une endocardite sur valve à *Pseudomonas aeruginosa*, une gastro-entérite aiguë, et une infection par le virus de l'hépatite C (associée à un hépato-carcinome et à une cryoglobulinémie mixte).

Parmi les 7 patients présentant une pathologie infectieuse, 1 présentait une fluorescence périnucléaire atypique sans spécificité en Luminex® (ostéite non documentée), 1 une fluorescence périnucléaire avec spécificité anti-PR3 (ostéite à SERM sur matériel) et 5 patients sur 7 présentaient des ANCA à fluorescence cytoplasmique (dont 4 négatifs en Luminex® et 1 avec positivité des anticorps anti-MPO pour le patient avec la grippe).

Parmi les 12 patients avec une connectivite, 5 étaient atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES), 2 d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides primaire (SAPL), 4 d'une maladie de Gougerot-Sjögren et 1 d'un syndrome de Sharp. Pour les 5 patients avec un LES, on retrouvait un cas avec des ANCA à fluorescence périnucléaire atypique, un avec une distribution cytoplasmique et un troisième avec un « pattern » à la fois cytoplasmique et périnucléaire (tous les trois étant sans spécificité). Chez deux patients, l'étude en immunofluorescence était ininterprétable, liée à la présence d'anticorps anti-noyaux, mais avec en Luminex® la présence d'anticorps anti-MPO dans un cas et anti-PR3 dans l'autre. Pour les 4 patients avec une maladie de Gougerot-Sjögren, on retrouvait à chaque fois des cANCA (dont une fluorescence atypique pour l'un des patients), sans spécificité en Luminex®. Le même profil était retrouvé chez le patient avec une maladie de Sharp. Les 2 patients atteints d'un SAPL primaire, présentaient des anticorps anti-MPO retrouvés en Luminex®. En immunofluorescence indirecte, pour l'un des patients, la fluorescence était à la fois cytoplasmique et périnucléaire, et pour l'autre, elle était ininterprétable en raison de la présence de facteurs anti-nucléaires.

Des ANCA étaient également mis en évidence dans d'autres vascularites, avec 2 cas d'artérite de Horton (pANCA atypiques avec spécificité anti-MPO et cANCA sans spécificité), une cryoglobulinémie mixte (cANCA sans spécificité). Des pANCA atypiques, négatifs en Luminex® étaient retrouvés dans 2 cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Dans un troisième cas, des cANCA sans spécificité étaient mis en évidence.

7 cas de rhumatismes inflammatoires étaient observés, se répartissant en 2 spondylarthrites ankylosantes (SPA) et 5 polyarthrites rhumatoïdes (PR). Les deux cas de SPA permettaient la détection en immunofluorescence indirecte d'ANCA de type périnucléaire atypique et cytoplasmique.

Pour les malades atteints de PR, on retrouvait 2 cANCA, 1 pANCA et 2 pANCA avec fluorescence atypique. Pour ces 7 patients, la recherche en Luminex® était négative.

Parmi les 5 patients atteints d'une pathologie tumorale, 4 patients étaient atteints respectivement d'un myélome, d'un hépato-carcinome, d'un fibrome utérin et d'un adénocarcinome colique et présentaient des cANCA sans spécificité. Chez le 5^{ème} patient, présentant une leucémie à lymphocytes granuleux, dans le cadre d'une PR, des pANCA atypiques, sans spécificité, étaient détectés.

Enfin, les 4 pathologies pulmonaires correspondaient à 1 fibrose pulmonaire idiopathique, 1 pneumopathie interstitielle non spécifique et 1 dilatation des bronches, sans que leur association à une VAA ne soit retenue.

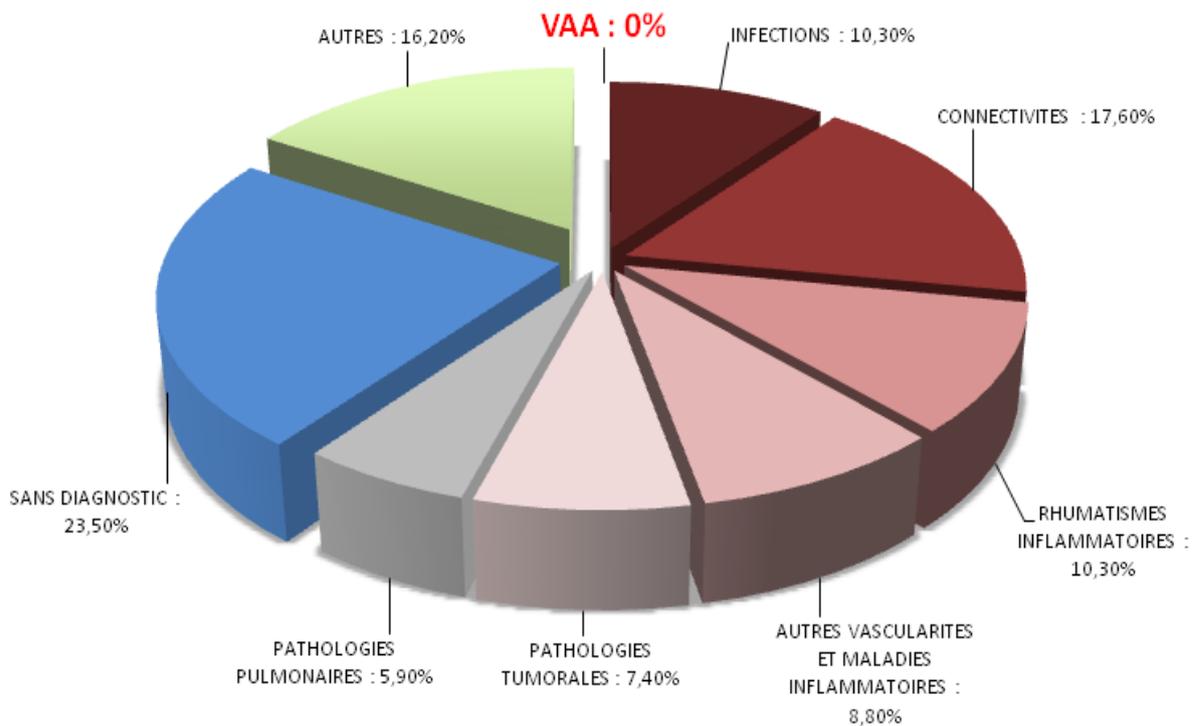


Figure 9 : Répartition des étiologies pour des ANCA positifs

D. Impact d'un questionnaire de justification des demandes d'ANCA

1. Méthodologie

Le nombre de demande d'ANCA par an au CHU de Bordeaux est élevé, voire excessive au regard de la faible prévalence des VAA, du pourcentage de résultats négatifs, de la pertinence des demandes et de l'incidence nulle de vascularite associée aux ANCA sur un échantillon de 501 demandes.

Une stratégie a donc été élaborée par les praticiens du laboratoire d'Immunologie (Pr Blanco, Dr Contin-Bordes, Dr Ralazamahaleo) et des cliniciens habitués à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des VAA (Pr Richez, Dr Duffau, Dr Lazaro, Dr Seneschal et Dr Truchetet). Un questionnaire a donc été mis en place, pour lequel il suffisait de renseigner le contexte clinique. Lors de la prescription d'ANCA, le questionnaire était joint au bon d'immunologie. S'il n'était pas correctement rempli, le laboratoire d'Immunologie se chargeait de collecter les renseignements cliniques par téléphone. Quelle que soit la justification clinique, aucune demande n'était refusée. Dans un premier temps, le questionnaire a seulement été diffusé dans les services de Médecine Interne, de Rhumatologie de Néphrologie et de Dermatologie (uniquement dans un service sur deux, celui de Saint André). Il a été mis en place dans ces services, de manière active, à partir de janvier 2014 (questionnaires fournis dans les services et recueil *a posteriori* si celui-ci était oublié). Ce questionnaire était ensuite accessible à l'ensemble des services à partir de juillet 2014 (disponible sur le catalogue des actes de biologie médicale sur le logiciel DxCare). Entre janvier 2014 et mai 2014, les données cliniques recueillies à partir des questionnaires ont été colligées de manière prospective au laboratoire d'Immunologie.

Les données du service de Dermatologie n'ont pas pu être analysées. En effet, l'identifiant d'un nombre important de demandes ne permettait pas d'identifier si la requête émanait de l'un ou l'autre des deux services.

2. Résultats

a) Résultats sur l'année 2014

En 2014, le nombre total de demandes d'ANCA était nettement inférieur à celui de 2013, avec 4811 prescriptions d'ANCA contre 5943, soit une diminution de 19%.

Sur le plan qualitatif, on notait un taux de résultats négatifs comparable entre les deux années : 3608 recherches négatives en 2014 (soit 75%), contre 4623 (soit 77,8%) en 2013. Par ailleurs, en 2014, en se basant uniquement sur les résultats de l'immunofluorescence indirecte, 110 recherches étaient ininterprétables (soit 2,3% des demandes), 10 revenaient positives à une dilution d'1/20^{ème}, 30 à une dilution d'1/40^{ème} et 377 à 1/50^{ème} (soit respectivement 0,2%, 0,6%, et 7,8% des demandes). Enfin, l'immunofluorescence indirecte s'avérait positive à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} dans 650 cas (soit 13,5% des cas) en 2014, contre 630 cas (soit 10,6% des cas) en 2013.

Concernant le type de fluorescence, il s'agissait de cANCA dans 413 cas, de pANCA dans 203 cas, de pANCA atypiques dans 275 cas, de cANCA atypiques dans 22 cas. Une fluorescence associant un « pattern » cytoplasmique et périnucléaire atypique était mise en évidence dans 2 cas, et l'association d'une fluorescence cytoplasmique et périnucléaire était retrouvée dans 29 cas.

Pour les résultats en Luminex®, 122 demandes revenaient positives pour la PR3, 200 pour la MPO.

b) Impact du questionnaire sur le nombre de demandes

On pouvait donc apprécier, en 2014, une diminution significative de 19% des demandes d'ANCA, soit 1132 requêtes en moins. En s'intéressant à la prescription par service, on s'apercevait que la diminution de la prescription d'ANCA était principalement le fait des services disposant du questionnaire dès janvier 2014.

En effet, en cumulant les services de Médecine Interne, de Rhumatologie et de Néphrologie, concernés par la diffusion du questionnaire dès janvier 2014, on retrouvait une diminution du nombre de demande importante, passant de 2378 à 1662, soit 716 demandes en moins, soit une réduction de 30,1% du nombre de demandes en 2014. La Dermatologie n'étant pas retenue dans ce précédent groupe car un seul site était concerné.

En comparaison, dans les autres services (ayant accès au questionnaire uniquement après juin 2014), le nombre de demandes passait de 3565 en 2013, à 3149 en 2014, soit seulement 11,7% de réduction. Ainsi, alors que les services de Médecine Interne, Rhumatologie et Néphrologie totalisaient en 2013 2378 demandes sur 4953, soit seulement 40% du nombre total de prescriptions d'ANCA, ils représentaient 63,3% de la réduction du nombre de demandes en 2014. Enfin, ces services n'étaient plus responsables en 2014 que de 34,5% des demandes parvenues au laboratoire d'Immunologie du CHU de Bordeaux.

En détaillant les résultats par service, cette tendance était équilibrée entre les services, en faveur d'un effet homogène du questionnaire. Dans les 3 services de Médecine Interne, en 2014, 1236 requêtes de recherche d'ANCA étaient réalisées, contre 1701 en 2013, soit une diminution de 27,3%. Dans le service de Rhumatologie, le nombre de demandes diminuait de 291 à 135, soit une réduction de 53,6%. En Néphrologie, la tendance se confirmait, avec une diminution de 24,6% (de 386 à 291) du nombre de demandes.

Cependant, il était intéressant de noter que deux services concernés par le questionnaire uniquement à partir de juillet 2014, connaissaient également une baisse du nombre de prescriptions d'ANCA. Ainsi, en Médecine Vasculaire, on retrouvait 80 demandes de moins (de 234 à 154), soit 34,1% de réduction. En Maladies Infectieuses, on notait une diminution du nombre de requêtes de 23,7% (de 253 à 193).

Dans les autres services « grands prescripteurs d'ANCA », mais non soumis à la justification des demandes dès janvier 2014, les résultats étaient très différents. En Cardiologie et en Ophtalmologie, le nombre de requêtes diminuait également, mais de manière moins importante, avec une réduction respective de 15,5% (de 232 à 196) et de 10,7% (de 103 à 92). Par contre, en Dermatologie (un seul service concerné par le questionnaire), en Neurologie, en Endocrinologie et en Hépato-Gastro-Entérologie, le nombre de demandes restait stable. En effet, on notait 197 prescriptions d'ANCA en 2014, contre 204 en 2013, dans le service de Dermatologie, soit une diminution de 3,4%. La diminution en Hépato-gastro-entérologie était à peine plus importante, avec une valeur de 4,9% (de 61 à 58 demandes). En Neurologie, la diminution n'était guère plus prononcée, égale à 6,6% (de 788 à 736). Concernant l'Endocrinologie, le nombre de demandes entre les deux années était presque similaire, avec une légère augmentation de 175 à 176 (soit 0,6%). Enfin, en Pneumologie, on retrouvait même une augmentation franche du nombre de prescriptions d'ANCA, calculée à 44,3% (de 235 à 339).

On définissait alors deux groupes : le groupe A, concerné par le questionnaire dès janvier, et le groupe B formé des services « grands prescripteurs d'ANCA » mais pour lesquels le questionnaire n'avait été diffusé qu'à partir de juin. Le groupe A comportait 2378 demandes en 2013, 1662 en 2014. Le groupe B incluait 2285 demandes en 2013 et 2141 en 2014. Après avoir calculé les effectifs théoriques dans le cas d'une indépendance parfaite, on réalisait un test du χ_2 d'indépendance. L'objectif était de tester l'hypothèse d'indépendance entre le caractère « groupe auquel appartient le service effectue la demande d'ANCA » et le caractère « année ». Le test du χ_2 d'indépendance permettait de rejeter l'hypothèse d'indépendance et de conclure à une baisse significative des ANCA en 2014 dans le groupe A ($p=2,32 \cdot 10^{-11}$). Toutefois, en procédant de la même manière pour les années 2012 et 2013, on s'apercevait que la baisse du nombre de demande d'ANCA était également significative dans le groupe A en 2013 ($p<0,05$). Par contre, entre 2011 et 2012, la diminution n'était pas significative ($p=0,2$). En conclusion, il existait bien une diminution significative du nombre de demandes d'ANCA dans les services concernés dès janvier 2014 par le questionnaire. Cependant, cette diminution était observée de manière statistiquement significative dès 2013, alors que le questionnaire n'avait pas été mis en place. Il était donc impossible de confirmer l'efficacité du questionnaire.

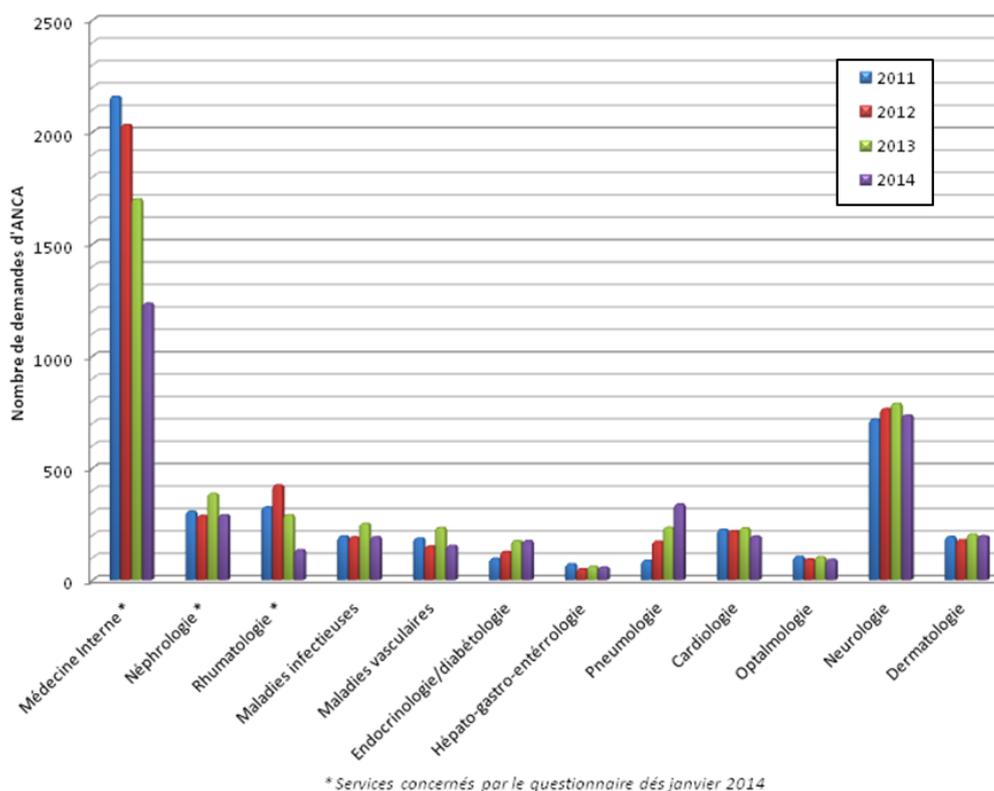


Figure 11 : Répartition des demandes d'ANCA par année et par service

En s'intéressant au nombre de demandes des années précédentes, on s'apercevait que malgré une tendance continue à la hausse (5446 demandes en 2011, 5511 en 2012, 5943 en 2013), le questionnaire semblait permettre une diminution du nombre de demandes en 2014 (4811 demandes). Un modèle de régression linéaire classique était utilisé pour modéliser l'évolution des prescriptions durant la période allant de 2010 à 2013. Un test statistique utilisant la loi de Student T_2 (à deux degrés de liberté car nous avons 4 données) permettait d'affirmer au risque de 0,016 de se tromper que le nombre d'ANCA prescrit de 2010 à 2013 était croissant. La validité du modèle de régression linéaire ayant ainsi été établie, nous pouvions affirmer que le nombre de prescriptions d'ANCA en 2014 était significativement inférieur ($p=8,210^{-3}$) à la valeur attendue si la dynamique de croissance observée au cours des années 2010 à 2014 avait perduré. En conclusion, l'utilisation du questionnaire permettait une diminution statistiquement significative du nombre de demandes d'ANCA en 2014.

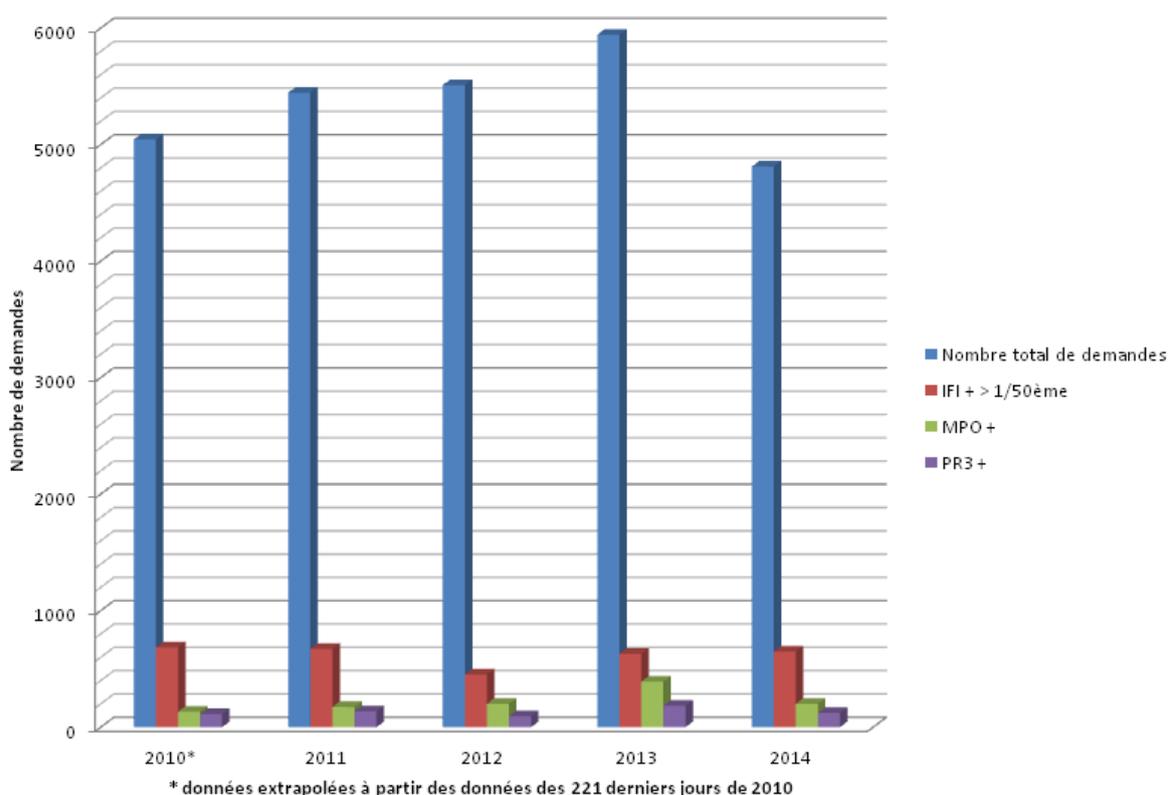


Figure 12 : Nombre de demandes d'ANCA et résultats de 2010 à 2014

De même, en s'intéressant par exemple au volume de prescriptions d'autres auto-anticorps, les AAN, on notait une diminution des demandes entre 2013 et 2014 (14 242 demandes en 2013 contre 13243 en 2014, soit une diminution de 7%). Cependant, elle restait moins importante que celle des demandes d'ANCA. Le constat était encore plus marquant, concernant le nombre total de recherches d'auto-immunité, avec une augmentation entre 2013 et 2014 de 7% (de 78 721 demandes à 84 221).

En conclusion, ces résultats tendent à montrer que la diminution du nombre de demandes d'ANCA en 2014, comparativement à 2013, n'est pas conjoncturelle, mais bien liée à la demande de justification pour chaque prescription.

c) Impact du questionnaire sur la cause des demandes

En plus du nombre de prescriptions, la qualité globale des demandes semblait également avoir été favorablement impactée par le questionnaire. L'analyse des questionnaires, contenant les renseignements cliniques, était réalisée sur la période de janvier à mai 2014. Ainsi, n'étaient colligées que des demandes émanant de services que l'on pourrait qualifier « d'habituels » au diagnostic des vascularites à ANCA, puisque les données étaient exclusivement issues des services de Médecine Interne, Néphrologie, Dermatologie et Rhumatologie, concernées par le questionnaire dès janvier 2014. Il s'agissait donc d'un recueil clinique, réalisé sur une période similaire (une fin de semestre d'interne), mais avec une méthodologie différente et sur une population probablement différente. Il est donc difficile de tirer des conclusions définitives de la comparaison entre l'échantillon de 501 personnes sélectionnées de manière aléatoire en 2013 et celui de 2014.

Entre janvier et fin mai 2014, 1968 demandes d'ANCA ont été réalisées. Parmi celles-ci, 677 questionnaires ont pu être rassemblés. On notait un nombre de prescriptions d'ANCA réalisées à visée de suivi plus important dans l'échantillon de 2014 que dans celui de 2013 (10% contre 6,2%). Ce phénomène pouvait être expliqué par le fait que les services sélectionnés pour le questionnaire suivaient plus de vascularite associées aux ANCA que les autres. De plus, certains patients étaient inclus dans des protocoles axés sur le suivi des ANCA. 19,2% des demandes étaient justifiées par une atteinte cutanée (130 sur 677) en 2014, contre 5,2% en 2013. Le taux de prescription d'ANCA pour une atteinte néphrologique était également plus élevé en 2014 qu'en 2013 : de 12% (81 sur 677) contre 7,6%. De même, en 2014, respectivement 15,8% (107 sur 677) et 6,35% (43 sur 677) des demandes étaient indiquées par une atteinte pneumologique ou cardiaque, contre 9,4% et 3,6% en 2013.

Par contre, le taux de demandes justifiées par une atteinte ORL ou rhumatologique restait relativement stable entre les deux échantillons, respectivement 3,4% (23 sur 677) en 2014 contre 3,2% en 2013, et 19,2% (130 sur 677) en 2014 contre 20,2% en 2013. De même, le taux de prescriptions d'ANCA devant une atteinte neurologique périphérique ou centrale était similaire entre 2014 (145 sur 677, soit 21,4%), et 2013 (21,8%). Cependant, ces dernières données étaient à pondérer par le fait que les services de Neurologie, grands pourvoyeurs de demandes d'ANCA, *via* des bilans de neuropathie ou d'AVC atypique, étaient exclus de l'échantillon de 2014, car non concernés initialement par le questionnaire.

Ces variations concernant la cause de prescription d'ANCA étaient nettement influencées par les différences supposées entre la population globale et celle concernée par le questionnaire. Ainsi sur la période de janvier à mai 2014, seulement 38% des demandes d'ANCA avaient été accompagnées du questionnaire. Les autres provenaient de services dans lesquels le questionnaire n'était pas encore en place. Le chiffre le plus important restait celui des demandes non justifiées par au moins une des atteintes cliniques classiques de VAA. En effet, comme nous l'avons déjà vu en 2013, c'est dans cette population que le taux de pertinence était le plus bas. Or, le nombre de prescriptions qui n'étaient justifiées par aucune atteinte clinique classiquement évocatrice de VAA était en nette diminution, de 40,7% en 2013 (204 sur 501) à 17,1% en 2014 (116 sur 677), laissant supposer un meilleur pourcentage de demandes pertinentes.

DISCUSSION

Les ANCA restent un formidable outil dans les VAA, et leur utilisation dans l'avenir pourrait aller au-delà du simple diagnostic. En effet, ils pourraient avoir une implication dans le pronostic initial [72], mais également dans la détection précoce de rechute. Enfin, leur utilité pour guider le traitement d'entretien par rituximab semble prometteuse [109]. Cependant, ces données préliminaires demandent à être vérifiées par un essai randomisé, actuellement en cours, mené par le Groupe Français d'Etude des Vascularites. Leur implication directe dans la pathogénie de la PAM, et à moindre degré de la GPA, est un argument de plus de leur importance dans ces maladies. Devant l'extrême diversité des manifestations cliniques des VAA, il devient dès lors tentant de faire des ANCA un outil de dépistage des vascularites sur une large population.

Pourtant, plusieurs études ont montré que l'intérêt diagnostique des ANCA et notamment leur valeur prédictive positive, dépend de la pertinence de l'indication [106, 107]. Les situations nécessitant le dosage d'ANCA ont été définies en 2003, lors d'un consensus international [62]. En l'absence d'autre cause évidente, les auteurs estimaient que la prescription d'ANCA était indiquée devant : une glomérulonéphrite notamment rapidement progressive, une hémorragie alvéolaire (d'autant plus en cas de syndrome pneumo-rénal), une vascularite cutanée (notamment avec des signes cliniques systémiques), des nodules pulmonaires multiples, une atteinte destructive chronique des voies aériennes supérieures, une sinusite ou une otite chronique, une sténose trachéale sous-glottique, une polyneuropathie ou une neuropathie multiple, une pseudo-tumeur inflammatoire rétro-orbitaire, une fibrose pulmonaire avec des signes systémiques, des manifestations oculaires (épisclérite, uvéite, vascularite rétinienne) avec signes systémiques. Ces indications constituent surtout les situations cliniques pour lesquelles une recherche d'ANCA est obligatoire, excluant les atteintes cardiaques et neurologiques centrales. Elles définissent ainsi les indications parmi lesquelles les ANCA auraient la meilleure rentabilité diagnostique, mais ne suffisent pas à englober l'ensemble des manifestations cliniques des VAA.

L'étude de la prescription des ANCA sur l'année 2013 au CHU de Bordeaux permet de mettre en évidence un volume de prescriptions démesuré en comparaison à la faible prévalence de ces affections. En effet, environ 6000 demandes ont été réalisées sur un an pour une incidence estimée de 100 nouveaux cas par an sur le bassin de population couvert par le CHU de Bordeaux. Il ne s'agit pas d'une particularité bordelaise, ni même française, puisque en Grèce, à Athènes, pour un hôpital de 836 lits, 3600 demandes d'ANCA par an étaient rapportées [108]. On s'aperçoit également que les demandes réalisées pour le suivi de VAA ou le diagnostic d'autres affections (hépatites auto-immunes et maladies chroniques inflammatoires de l'intestin) restent marginales : respectivement 6,2% et 3%. Enfin, le faible taux de résultats positifs en immunofluorescence indirecte (1090 résultats positifs quel que soit le titre soit 18,3% des demandes) ou en Luminex® (576 résultats positifs soit 9,7% des demandes), comparé à la prévalence importante d'ANCA dans les VAA, est un argument de plus pour suspecter une prescription déraisonnable des ANCA. Nous avons choisi de sélectionner aléatoirement un échantillon de 501 demandes afin d'étudier notamment la pertinence de ces prescriptions.

Toutefois, malgré une méthode de sélection aléatoire (l'ordre alphabétique), le taux de résultats positifs était statistiquement inférieur dans cet échantillon, comparé à la population totale de 2013. En effet, 5,8% des résultats étaient positifs en IFI à des dilutions supérieures à 1/50^{ème} contre 10,7% et 2,8% des résultats étaient positifs en Luminex®, contre 9,7%. Ces variations peuvent être dues à la sélection par ordre alphabétique, qui pourrait entraîner une surreprésentation de certaines ethnies, les VAA prédominant chez les patients caucasiens. D'autres causes peuvent être évoquées : la période sélectionnée peut notamment influencer les résultats, l'avancement du semestre d'interne étant probablement un facteur de variation du volume de prescriptions d'examens complémentaires biologiques. La principale limite de ce travail est la méthodologie utilisée pour définir la pertinence des demandes. En effet, il n'existe aucun critère diagnostique ou algorithme validé. Dès lors, la décision reste subjective. C'est pour essayer de s'affranchir de cet écueil qu'une double lecture des dossiers a donc été réalisée.

L'étude des 501 cas sélectionnés au hasard ont permis de mettre en évidence un taux de pertinence des demandes de seulement 28,7%, concordant avec le pourcentage élevé de demandes (40%) qui n'étaient pas motivées par une atteinte clinique traditionnellement associée aux VAA. La méthodologie du recueil des données sur les atteintes viscérales justifiant la recherche d'ANCA peut également être critiquable. En effet, même si le type d'atteinte viscérale n'était pas typique (par exemple une insuffisance rénale aiguë avec une protéinurie d'allure tubulaire ou des douleurs d'allure neuropathique mais avec un électromyogramme normal), elle était retenue. Cela a contribué à surestimer le nombre de demandes effectivement motivées par une atteinte viscérale réellement compatible. L'objectif étant principalement d'identifier et de quantifier les demandes réalisées sans justification clinique et donc probablement à titre systématique. Il s'agit en effet des demandes pour lesquelles le taux de pertinence a été le plus faible (5,9%), et donc les plus accessibles à une amélioration significative. Sur cet échantillon, aucun cas de VAA n'a été diagnostiqué malgré un taux de positivité en immunofluorescence indirecte supérieur à 10%, mais avec un taux de positivité faible en Luminex® (2,8%).

L'analyse de l'échantillon de 501 personnes a pu ainsi mettre en exergue que des ANCA sont retrouvés dans de nombreuses autres pathologies, notamment les connectivites, les rhumatismes inflammatoires et les infections, confirmant les données de la littérature.

Cette prescription irraisonnée s'accompagne de deux inconvénients majeurs. Premièrement, l'intérêt diagnostique des ANCA diminue avec dans notre échantillon une VVP de 0%, une VPN de 100%. Deuxièmement, des ressources humaines et financières sont mobilisées inutilement. Il a donc été décidé de mettre en place une stratégie pour tenter de remédier à cette problématique. Un simple questionnaire de justification des demandes, où il suffisait de renseigner le tableau clinique nécessitant la recherche d'ANCA, a été répandu dans les services identifiés comme forts pourvoyeurs de prescription d'ANCA, puis à l'ensemble du CHU de Bordeaux. Cette stratégie incitative a pour avantage sa simplicité de mise en œuvre, car actuellement le questionnaire est disponible facilement sur le portail intranet du CHU. Cette stratégie a permis une diminution du volume global de prescription de 19%, qui n'est pas conjoncturelle puisque principalement due à la diminution du nombre de demandes dans les services concernés par le questionnaire. De plus, cette diminution marque une rupture statistiquement significative avec les années précédentes, avec une augmentation constante du nombre de demandes d'ANCA. Enfin, la diminution du nombre de demandes d'ANCA, s'inscrit à rebours de la tendance actuelle, avec une augmentation des prescriptions d'auto-anticorps entre 2013 et 2014. Comme espéré, le nombre de demandes non justifiées par une atteinte clinique a également diminué, passant de 40,7% des demandes totales, à 17,1%. Toutefois, les modes de recueil étaient différents entre 2013 et 2014, conduisant à interpréter ces chiffres avec prudence. Sur le plan économique, la diminution du nombre de demandes en 2014, grâce au questionnaire, a permis une économie estimée à 46 865€ en 2014 (en se basant sur la nomenclature des actes de biologie médicale).

La recherche d'ANCA nécessite une manipulation longue, et la diminution du nombre de demandes devrait également pouvoir entraîner une diminution du délai de réponse. Nous avons choisi une stratégie incitative et pédagogique, afin de diminuer le nombre de prescription d'ANCA. Son intérêt, comparativement à des interventions plus directives, est d'éviter une sous-utilisation des ANCA. De plus, elle constitue le premier pas vers un dialogue entre le clinicien et le biologiste, toujours précieux. Le risque est que son efficacité soit transitoire, comme beaucoup de stratégies basées uniquement sur l'information. Les ANCA, tels qu'ils sont utilisés dans notre population, c'est-à-dire comme un outil de dépistage, ne sont pas efficaces, du fait de la faible incidence de ces maladies et d'une spécificité de l'immunofluorescence dans notre population de seulement 86%. Leur utilisation afin d'écartier le diagnostic de VAA, malgré la bonne valeur prédictive négative retrouvée dans la plupart des publications, est également dangereuse.

En effet, cette bonne valeur prédictive négative est principalement due à la faible prévalence des VAA dans la population, alors que les ANCA sont négatifs quelle que soit la méthode dans environ 10% des GPA et des PAM, et dans 50% des GEPA. Ils doivent donc seulement être utilisés comme un outil pour étayer un diagnostic clinique, que seule l'histologie est à même de confirmer.

CONCLUSION

Les VAA constituent un ensemble de pathologies complexes, au diagnostic difficile. Les ANCA, de par leur prévalence élevée dans la GPA et la PAM (environ 90%) et leur implication dans la physiopathologie de ces affections, sont un outil important de la prise en charge diagnostique des VAA. Toutefois, ils ne sont ni un outil de dépistage ni d'exclusion des VAA, mais doivent être utilisés pour conforter le diagnostic évoqué devant un tableau clinico-biologique compatible.

L'analyse de la prescription d'ANCA au CHU de Bordeaux en 2013 a permis de mettre en évidence un volume important de prescription (5943) au regard de la faible prévalence de ces maladies (prévalences cumulées de la GPA, la PAM et la GEPA estimées à 60cas/million d'habitants), avec 77,8% des demandes revenant négatives en IFI, et 90,3% en Luminex®. Un faible pourcentage de demandes pertinentes a pu être déterminé sur un échantillon de 501 demandes sélectionnées aléatoirement. Moins de 30% des demandes étaient justifiées, avec notamment 40,7% des demandes réalisées en l'absence de manifestation classique de VAA, et 15,9% de prescriptions lors de bilan auto-immuns systématiques. Parmi ces demandes sans justification clinique, le pourcentage de demandes pertinentes est effondré à 5,9%. Nous avons pu ensuite montrer l'efficacité d'un questionnaire de justification à joindre à chaque demande d'ANCA. Il permettait d'une part une diminution du nombre de prescriptions (19% entre 2013 et 2014) et d'autre part une diminution du pourcentage de demandes sans justification clinique, passant de 40% à 17% des demandes totales. Cette diminution était significative, et plus marquée dans les services ayant eu recours au questionnaire dès janvier 2014.

Ainsi, nous avons pu montrer que des actions simples, peu onéreuses, ne limitant pas le champ d'action des cliniciens, peuvent amener à une meilleure utilisation des ANCA, avec un potentiel impact économique, mais également sur les délais de rendu des résultats.

Des actions similaires doivent donc être envisagées pour d'autres prescriptions d'examens complémentaires biologiques. Toutefois, la diminution de 19% reste insuffisante en regard du nombre de prescriptions non pertinentes (71,3% des demandes n'étant pas justifiées). De plus, il faut craindre que cette efficacité s'estompe au fil du temps.

Il est donc nécessaire, d'une part de continuer à évaluer l'impact du questionnaire sur le nombre de demandes, et d'autre part de développer des stratégies alternatives afin de consolider ses effets. Le déficit hospitalier était de 312 millions d'euros en 2013 et de 398 millions d'euros en 2014. De plus, malgré une stabilité des effectifs médicaux et paramédicaux, l'activité hospitalière augmente de 2% tous les ans. L'élaboration de stratégies pédagogiques permettant de lutter contre l'inflation des dépenses, sans entraver le fonctionnement de l'hôpital, ni limiter la qualité de la prise en charge du patient, est donc un objectif primordial dans les prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guillevin, L., et al., *The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort*. *Medicine (Baltimore)*, 2011. **90**(1): p. 19-27.
2. Jennette, J.C., et al., *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(1): p. 1-11.
3. Koldingsnes, W. and H. Nossent, *Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(11): p. 2481-7.
4. Watts, R.A., et al., *The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(5): p. 926-31.
5. Reinhold-Keller, E., et al., *Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany*. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. **39**(12): p. 1396-402.
6. Mahr, A., et al., *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**(1): p. 92-9.
7. Watts, R.A., et al., *Epidemiology of vasculitis in Europe*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60**(12): p. 1156-7.
8. Aasarod, K., et al., *Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. **15**(5): p. 611-8.
9. Abdou, N.I., et al., *Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(2): p. 309-16.
10. Cotch, M.F., et al., *The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(1): p. 87-92.
11. Guillevin, L., et al., *A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis*. *Arthritis Rheum*, 1997. **40**(12): p. 2187-98.
12. Matteson, E.L., et al., *Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort*. *Am J Med*, 1996. **101**(2): p. 129-34.
13. Guillevin, L., et al., *Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(19): p. 1771-80.
14. Carruthers, D.M., et al., *Wegener's granulomatosis--increased incidence or increased recognition?* *Br J Rheumatol*, 1996. **35**(2): p. 142-5.
15. Bakthavachalam, S., et al., *Hearing loss in Wegener's granulomatosis*. *Otol Neurotol*, 2004. **25**(5): p. 833-7.
16. D'Cruz, D.P., et al., *Ear, nose, and throat symptoms in subacute Wegener's granulomatosis*. *BMJ*, 1989. **299**(6696): p. 419-22.
17. Gluth, M.B., P.A. Shinnars, and J.L. Kasperbauer, *Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis*. *Laryngoscope*, 2003. **113**(8): p. 1304-7.
18. Hoffman, G.S., et al., *Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients*. *Ann Intern Med*, 1992. **116**(6): p. 488-98.
19. Langford, C.A., et al., *A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily*

- cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. Arthritis Rheum, 1999. 42(12): p. 2666-73.*
20. Reinhold-Keller, E., et al., *No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. Rheumatology (Oxford), 2002. 41(5): p. 540-9.*
 21. de Joode, A.A., J.S. Sanders, and C.A. Stegeman, *Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. 8(10): p. 1709-17.*
 22. Senf, R., et al., *Ruptured arterial aneurysm of the kidney in a patient with Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(12): p. 2671-3.*
 23. Nasr, S.H., et al., *Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. 4(2): p. 299-308.*
 24. Izzedine, H., et al., *Retroperitoneal fibrosis due to Wegener's granulomatosis: a misdiagnosis as tuberculosis. Am J Med, 2002. 113(2): p. 164-6.*
 25. Huong, D.L., et al., *Urogenital manifestations of Wegener granulomatosis. Medicine (Baltimore), 1995. 74(3): p. 152-61.*
 26. Matsuda, S., et al., *A case of Wegener's granulomatosis with necrosis of the penis. Tohoku J Exp Med, 1976. 118(2): p. 145-51.*
 27. de Groot, K., et al., *Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. Arch Neurol, 2001. 58(8): p. 1215-21.*
 28. Nishino, H., et al., *Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. Ann Neurol, 1993. 33(1): p. 4-9.*
 29. Reinhold-Keller, E., et al., *An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum, 2000. 43(5): p. 1021-32.*
 30. Hurst, R.W. and R.I. Grossman, *Neuroradiology of central nervous system vasculitis. Semin Neurol, 1994. 14(4): p. 320-40.*
 31. Anderson, G., et al., *Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. Q J Med, 1992. 83(302): p. 427-38.*
 32. Barksdale, S.K., et al., *Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. Am J Surg Pathol, 1995. 19(2): p. 161-72.*
 33. Manchanda, Y., et al., *Strawberry gingiva: a distinctive sign in Wegener's granulomatosis. J Am Acad Dermatol, 2003. 49(2): p. 335-7.*
 34. Jones, G.L., et al., *Wegener's granulomatosis mimicking a parotid abscess. J Laryngol Otol, 2005. 119(9): p. 746-9.*
 35. Forstot, J.Z., et al., *Cardiac complications of Wegener granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature. Semin Arthritis Rheum, 1980. 10(2): p. 148-54.*
 36. Morelli, S., et al., *Cardiac involvement in patients with Wegener's granulomatosis. Rheumatol Int, 2000. 19(6): p. 209-12.*
 37. Lie, J.T., *Wegener's granulomatosis: histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients. Vasa, 1997. 26(4): p. 261-70.*
 38. Guillevin, L., et al., *Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum, 1999. 42(3): p. 421-30.*
 39. Serra, A., et al., *Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. Q J Med, 1984. 53(210): p. 181-207.*

40. Savage, C.O., et al., *Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis*. Q J Med, 1985. **56**(220): p. 467-83.
41. Adu, D., et al., *Polyarteritis and the kidney*. Q J Med, 1987. **62**(239): p. 221-37.
42. Berden, A.E., et al., *Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(10): p. 1628-36.
43. Haworth, S.J., et al., *Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **290**(6484): p. 1775-8.
44. Homma, S., H. Matsushita, and K. Nakata, *Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides*. Respirology, 2004. **9**(2): p. 190-6.
45. Sable-Fourtassou, R., et al., *Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome*. Ann Intern Med, 2005. **143**(9): p. 632-8.
46. Lanham, J.G., et al., *Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome*. Medicine (Baltimore), 1984. **63**(2): p. 65-81.
47. Sinico, R.A., et al., *Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(9): p. 2926-35.
48. Comarmond, C., et al., *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(1): p. 270-81.
49. Guillevin, L., et al., *Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients*. Medicine (Baltimore), 1999. **78**(1): p. 26-37.
50. Keogh, K.A. and U. Specks, *Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists*. Am J Med, 2003. **115**(4): p. 284-90.
51. Solans, R., et al., *Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(7): p. 763-71.
52. Kim, M.Y., et al., *Clinical features and prognostic factors of Churg-Strauss syndrome*. Korean J Intern Med, 2014. **29**(1): p. 85-95.
53. Guillevin, L., et al., *Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases*. Lung, 1987. **165**(3): p. 165-72.
54. Lhote, F., et al., *[Pleural manifestations in periarteritis nodosa, Wegener's disease and systemic lupus erythematosus]*. Ann Med Interne (Paris), 1992. **143**(4): p. 228-32.
55. Suen, K.C. and J.D. Burton, *The spectrum of eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract and its relationship to other disorders of angiitis and granulomatosis*. Hum Pathol, 1979. **10**(1): p. 31-43.
56. Churg, J. and L. Strauss, *Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa*. Am J Pathol, 1951. **27**(2): p. 277-301.
57. Jayne, D.R., et al., *Severe pulmonary hemorrhage and systemic vasculitis in association with circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies of IgM class only*. Clin Nephrol, 1989. **32**(3): p. 101-6.
58. Bollee, G., et al., *Pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with ANCA of IgA class*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(6): p. 1063-7.
59. Brouwer, E., et al., *Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders*. Clin Exp Immunol, 1991. **83**(3): p. 379-86.
60. Mulder, A.H., C.A. Stegeman, and C.G. Kallenberg, *Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Wegener's granulomatosis: a*

- predominant role for the IgG3 subclass of ANCA.* Clin Exp Immunol, 1995. **101**(2): p. 227-32.
61. Savige, J., et al., *International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA).* Am J Clin Pathol, 1999. **111**(4): p. 507-13.
 62. Savige, J., et al., *Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases.* Am J Clin Pathol, 2003. **120**(3): p. 312-8.
 63. Gisslen, K., et al., *Relationship between anti-neutrophil cytoplasmic antibody determined with conventional binding and the capture assay, and long-term clinical course in vasculitis.* J Intern Med, 2002. **251**(2): p. 129-35.
 64. Radice, A., et al., *Comparison of PR3-ANCA specific assay performance for the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's).* Clin Chem Lab Med, 2013. **51**(11): p. 2141-9.
 65. Csernok, E. and F. Moosig, *Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis.* Nat Rev Rheumatol, 2014. **10**(8): p. 494-501.
 66. Hagen, E.C., et al., *Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization.* Kidney Int, 1998. **53**(3): p. 743-53.
 67. Radice, A., L. Bianchi, and R.A. Sinico, *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis.* Autoimmun Rev, 2013. **12**(4): p. 487-95.
 68. Leavitt, R.Y., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1101-7.
 69. Masi, A.T., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis).* Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1094-100.
 70. Jennette, J.C., et al., *Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference.* Arthritis Rheum, 1994. **37**(2): p. 187-92.
 71. Watts, R., et al., *Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies.* Ann Rheum Dis, 2007. **66**(2): p. 222-7.
 72. Lionaki, S., 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): p. 3452-62.
 73. Samson, M., et al., *Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials.* J Autoimmun, 2013. **43**: p. 60-9.
 74. Kerr, G.S., et al., *Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis.* Arthritis Rheum, 1993. **36**(3): p. 365-71.
 75. Pettersson, E. and Z. Heigl, *Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: a longitudinal study.* Clin Nephrol, 1992. **37**(5): p. 219-28.
 76. Finkelstein, J.D., et al., *Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis.* Ann Intern Med, 2007. **147**(9): p. 611-9.
 77. Han, W.K., et al., *Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis.* Kidney Int, 2003. **63**(3): p. 1079-85.

78. Damoiseaux, J., et al., *A novel enzyme-linked immunosorbent assay using a mixture of human native and recombinant proteinase-3 significantly improves the diagnostic potential for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(2): p. 228-33.
79. Tervaert, J.W., et al., *Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies*. *Arch Intern Med*, 1989. **149**(11): p. 2461-5.
80. Jayne, D.R., et al., *ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis*. *QJM*, 1995. **88**(2): p. 127-33.
81. Boomsma, M.M., et al., *Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(9): p. 2025-33.
82. Terrier, B., et al., *Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(10): p. 1564-71.
83. Nowack, R., et al., *ANCA titres, even of IgG subclasses, and soluble CD14 fail to predict relapses in patients with ANCA-associated vasculitis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. **16**(8): p. 1631-7.
84. Sanders, J.S., et al., *Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment*. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. **45**(6): p. 724-9.
85. Girard, T., et al., *Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse in Wegener's granulomatosis? A prospective study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. **40**(2): p. 147-51.
86. Gaskin, G., et al., *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis*. *Nephrol Dial Transplant*, 1991. **6**(10): p. 689-94.
87. Stegeman, C.A., et al., *Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis*. *Ann Intern Med*, 1994. **120**(1): p. 12-7.
88. Kyndt, X., et al., *Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis*. *Am J Med*, 1999. **106**(5): p. 527-33.
89. Tomasson, G., et al., *Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(1): p. 100-9.
90. Bansal, P.J. and M.C. Tobin, *Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004. **93**(4): p. 398-401.
91. Xiao, H., et al., *Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice*. *J Clin Invest*, 2002. **110**(7): p. 955-63.
92. Little, M.A., et al., *Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system*. *PLoS One*, 2012. **7**(1): p. e28626.
93. Mouthon, L., et al., *[Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides]*. *Presse Med*, 2012. **41**(10): p. 996-1003.
94. Kallenberg, C.G., *Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis*. *J Autoimmun*, 2008. **30**(1-2): p. 29-36.
95. Kallenberg, C.G., *Advances in pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis*. *Discov Med*, 2014. **18**(99): p. 195-201.

96. McKinney, E.F., et al., *The immunopathology of ANCA-associated vasculitis*. *Semin Immunopathol*, 2014. **36**(4): p. 461-78.
97. Pendergraft, W.F., 3rd, et al., *Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3*. *Nat Med*, 2004. **10**(1): p. 72-9.
98. Tadema, H., et al., *Reactivity against complementary proteinase-3 is not increased in patients with PR3-ANCA-associated vasculitis*. *PLoS One*, 2011. **6**(3): p. e17972.
99. Kain, R., et al., *High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. *J Am Soc Nephrol*, 2012. **23**(3): p. 556-66.
100. Kain, R., et al., *Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis*. *Nat Med*, 2008. **14**(10): p. 1088-96.
101. Roth, A.J., et al., *Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis*. *J Am Soc Nephrol*, 2012. **23**(3): p. 545-55.
102. Xiao, H., et al., *Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies*. *Am J Pathol*, 2007. **170**(1): p. 52-64.
103. Huugen, D., et al., *Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice*. *Kidney Int*, 2007. **71**(7): p. 646-54.
104. Witko-Sarsat, V., N. Reuter, and L. Mouthon, *Interaction of proteinase 3 with its associated partners: implications in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2010. **22**(1): p. 1-7.
105. Lyons, P.A., et al., *Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(3): p. 214-23.
106. McLaren, J.S., et al., *The diagnostic value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody testing in a routine clinical setting*. *QJM*, 2001. **94**(11): p. 615-21.
107. Stone, J.H., et al., *Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions*. *Arthritis Care Res*, 2000. **13**(6): p. 424-34.
108. Tsiveriotis, K., et al., *Antineutrophil cytoplasmic antibodies testing in a large cohort of unselected greek patients*. *Autoimmune Dis*, 2011. **2011**: p. 626495.
109. Cartin-Ceba, R., et al., *Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(11): p. 3770-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de l'American College of Rheumatology de la Granulomatose de Wegener

Critères de l'American College of Rheumatology (1990) de la Granulomatose de Wegener.

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %

Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)

Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)

Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)

Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)

Annexe 2 : Critères de l'American College of Rheumatology du Syndrome de Churg et Strauss

Critères de l'American College of Rheumatology (1990) du Syndrome de Churg et Strauss.

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 %

Asthme

Éosinophilie sanguine $\geq 10\%$

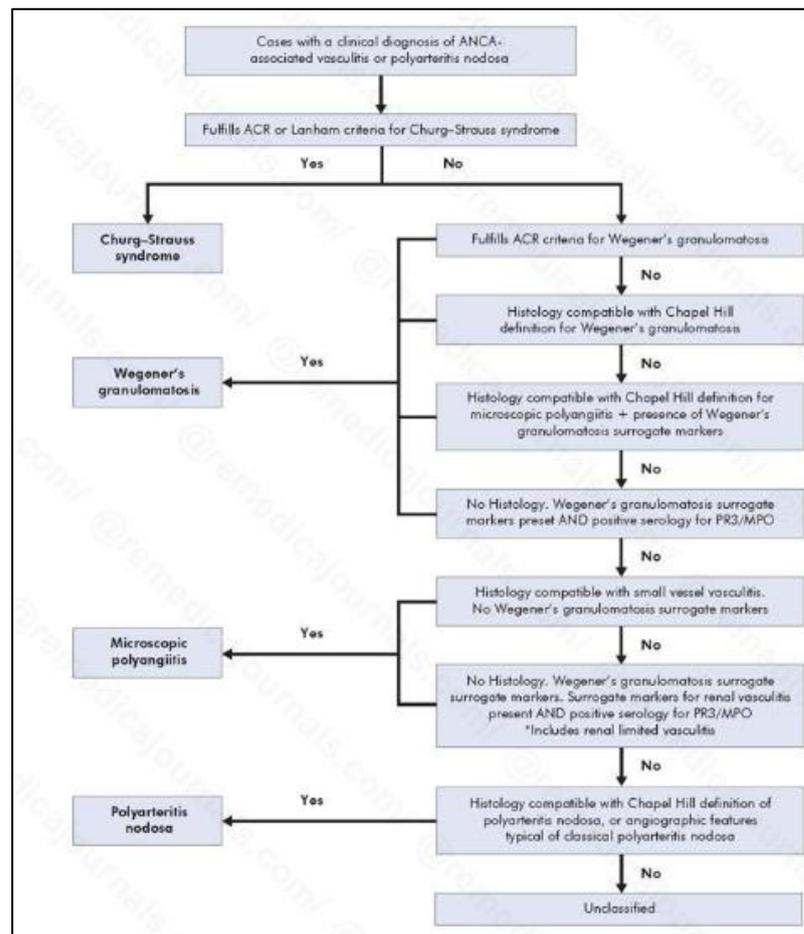
Antécédent d'allergie

Infiltrats pulmonaires labiles

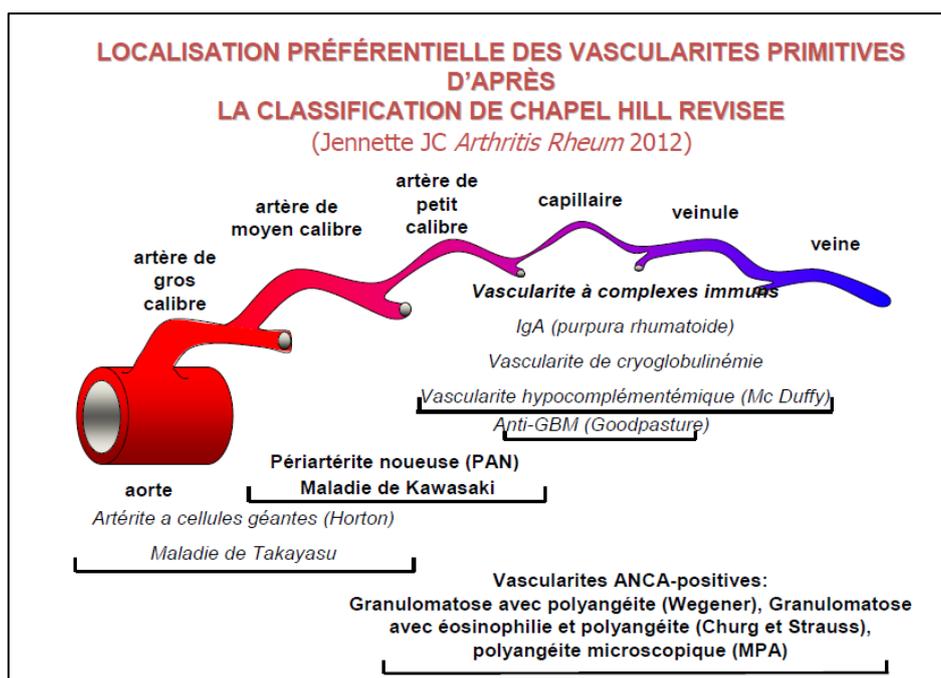
Douleur ou opacité sinusienne

Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Annexe 3 : Algorithme de classification de l'European Medicine Agency



Annexe 4 : Classification de Chapel Hill révisée



Annexe 5 : Définition des vascularites primitives selon la classification de Chapel Hill révisée

CHCC2012 name	CHCC2012 definition	CHCC2012 name	CHCC2012 definition
Large vessel vasculitis (LVV)	Vasculitis affecting large arteries more often than other vasculitides. Large arteries are the aorta and its major branches. Any size artery may be affected.	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)	Eosinophil-rich and necrotizing granulomatous inflammation often involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis predominantly affecting small to medium vessels, and associated with asthma and eosinophilia. ANCA is more frequent when glomerulonephritis is present.
Takayasu arteritis (TAK)	Arteritis, often granulomatous, predominantly affecting the aorta and/or its major branches. Onset usually in patients younger than 50 years.	Immune complex vasculitis	Vasculitis with moderate to marked vessel wall deposits of immunoglobulin and/or complement components predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, arterioles, and small arteries). Glomerulonephritis is frequent.
Giant cell arteritis (GCA)	Arteritis, often granulomatous, usually affecting the aorta and/or its major branches, with a predilection for the branches of the carotid and vertebral arteries. Often involves the temporal artery. Onset usually in patients older than 50 years and often associated with polymyalgia rheumatica.	Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease	Vasculitis affecting glomerular capillaries, pulmonary capillaries, or both, with GBM deposition of anti-GBM autoantibodies. Lung involvement causes pulmonary hemorrhage, and renal involvement causes glomerulonephritis with necrosis and crescents.
Medium vessel vasculitis (MVV)	Vasculitis predominantly affecting medium arteries defined as the main visceral arteries and their branches. Any size artery may be affected. Inflammatory aneurysms and stenoses are common.	Cryoglobulinemic vasculitis (CV)	Vasculitis with cryoglobulin immune deposits affecting small vessels (predominantly capillaries, venules, or arterioles) and associated with serum cryoglobulins. Skin, glomeruli, and peripheral nerves are often involved.
Polyarteritis nodosa (PAN)	Necrotizing arteritis of medium or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules, and not associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).	IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)	Vasculitis, with IgA1-dominant immune deposits, affecting small vessels (predominantly capillaries, venules, or arterioles). Often involves skin and gastrointestinal tract, and frequently causes arthritis. Glomerulonephritis indistinguishable from IgA nephropathy may occur.
Kawasaki disease (KD)	Arteritis associated with the mucocutaneous lymph node syndrome and predominantly affecting medium and small arteries. Coronary arteries are often involved. Aorta and large arteries may be involved. Usually occurs in infants and young children.	Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)	Vasculitis accompanied by urticaria and hypocomplementemia affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles), and associated with anti-C1q antibodies. Glomerulonephritis, arthritis, obstructive pulmonary disease, and ocular inflammation are common.
Small vessel vasculitis (SVV)	Vasculitis predominantly affecting small vessels, defined as small intraparenchymal arteries, arterioles, capillaries, and venules. Medium arteries and veins may be affected.	Variable vessel vasculitis (VVV)	Vasculitis with no predominant type of vessel involved that can affect vessels of any size (small, medium, and large) and type (arteries, veins, and capillaries).
ANCA-associated vasculitis (AAV)	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, arterioles, and small arteries), associated with myeloperoxidase (MPO) ANCA or proteinase 3 (PR3) ANCA. Not all patients have ANCA. Add a prefix indicating ANCA reactivity, e.g., MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-negative.	Behçet's disease (BD)	Vasculitis occurring in patients with Behçet's disease that can affect arteries or veins. Behçet's disease is characterized by recurrent oral and/or genital aphthous ulcers accompanied by cutaneous, ocular, articular, gastrointestinal, and/or central nervous system inflammatory lesions. Small vessel vasculitis, thromboangitis, thrombosis, arteritis, and arterial aneurysms may occur.
Microscopic polyangiitis (MPA)	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs. Granulomatous inflammation is absent.	Cogan's syndrome (CS)	Vasculitis occurring in patients with Cogan's syndrome. Cogan's syndrome characterized by ocular inflammatory lesions, including interstitial keratitis, uveitis, and episcleritis, and inner ear disease, including sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction. Vasculitic manifestations may include arteritis (affecting small, medium, or large arteries), aortitis, aortic aneurysms, and aortic and mitral valvulitis.
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)	Necrotizing granulomatous inflammation usually involving the upper and lower respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting predominantly small to medium vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, arteries and veins). Necrotizing glomerulonephritis is common.		