

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-44

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité médecine interne

par

Mathieu LACOU

né le 30 Janvier 1988 à La Châtre

---

Présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 2019

---

**Consensus 2017 sur la recherche d'ANCA :  
Analyse de sa mise en œuvre pour les services de  
médecine interne et néphrologie**

---

Président : Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Directeur de thèse : Dr Antoine NEEL

## **REMERCIEMENTS**

Au Dr Néel évidemment, pour ton aide, tes conseils, ta rigueur, ta disponibilité et finalement pour avoir « fait de l'ANCA » all night long dans la dernière ligne droite ! Encore et mille fois merci.

Au Pr Hamidou, pour votre passion et votre savoir médical que vous partagez avec nous jour après jour.

Au Dr Hemont, tu es à l'origine de ce travail. Merci des connaissances apportées durant ce semestre au laboratoire, des nombreuses réponses pratiques relatives à ce travail et d'avoir accepté de le juger.

Au Pr Josien, merci de m'avoir accueilli dans votre laboratoire où j'ai pu approfondir mes connaissances de l'immunologie, et d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Au Pr Fakhouri, vous avez accepté de juger ce travail, merci de vos remarques.

A Maïté bien sûr, pour les relectures et les nombreux conseils, pour avoir prêté une oreille attentive (ou pas) à mes états d'âmes, pour ton soutien inconditionnel durant l'internat et plus particulièrement ces derniers mois !

Et à Valentine, pour remplir de joie tous ces moments anodins et en faire des souvenirs inoubliables.

Aux globe trotteurs, pour ces (trop peu nombreux) week-ends à rire et à se vider l'esprit.

Aux amis du Berry, pour ces longues années d'amitié et être restés les mêmes (enfin sauf certains qui se mettent à manger vegan..., hein Bastien !) malgré la distance qui nous sépare.

Et à ma famille pour son soutien tout au long de ces années d'études médicales.

# **SOMMAIRE**

<b>1 - INTRODUCTION :</b>	<b>5</b>
<b>1.1 - LES VASCULARITES NECROSANTES SYSTEMIQUES</b>	<b>5</b>
1.1.1 - HISTORIQUE	5
1.1.2 - CLASSIFICATIONS ET DEFINITIONS	7
1.1.3 - EPIDEMIOLOGIE	9
1.1.4 - CLINIQUE DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA	10
1.1.5 - BIOLOGIE	12
1.1.6 - TRAITEMENT	13
1.1.7 - PRONOSTIC	15
<b>1.2 - LES ANCA</b>	<b>16</b>
<b>2 - MATERIEL ET METHODE</b>	<b>20</b>
2.1 - Inclusion	20
2.2 - Recueil de données	20
2.3 - Coût des tests	20
2.4 - Analyses statistiques	21
<b>3 - RESULTATS</b>	<b>22</b>
3.1 - Pertinence des demandes	22
3.2 - Diagnostic final	25
3.3 - Performances diagnostiques	29
3.4 - Coût du test	29
<b>4 - DISCUSSION</b>	<b>32</b>
4.1 - Recherches d'ANCA hors recommandations	32
4.2 - Quelques patients porteurs d'ANCA sans vascularite	32
4.3 - Pas de perte de performance avec la nouvelle stratégie.	33
4.4 - Efficience médico-économique de la nouvelle stratégie	34
<b>5 - CONCLUSION</b>	<b>36</b>
<b>6 - BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>37</b>

## **ABREVIATIONS**

AAN : Anticorps anti-nucléaire.

ACR : American college of rheumatology.

AIT : Accident ischémique transitoire.

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

c-ANCA : cytoplasmique ANCA.

p-ANCA : périnucléaire ANCA.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay.

ELIA : Enzyme-linked immunoassay.

GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

GPA : Granulomatose avec polyangéite.

IFI : immunofluorescence indirecte.

IgG : Immunoglobuline G.

MPO : Myéloperoxydase.

PAM : Polyangéite microscopique.

PAN : Périartérite noueuse.

PR3 : Protéinase 3.

PNN : Polynucléaire neutrophile.

VAA : Vascularites associées aux ANCA.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VPN : Valeur prédictive négative.

VPP : Valeur prédictive positive.

# 1 - INTRODUCTION :

## **1.1 - LES VASCULARITES NECROSANTES SYSTEMIQUES**

Les vascularites systémiques sont caractérisées par une atteinte inflammatoire et parfois nécrosante de la paroi des vaisseaux. Ce sont des maladies rares mais graves, dont le pronostic s'est considérablement amélioré ces dernières années.

### 1.1.1 - HISTORIQUE

#### **Descriptions anatomo-cliniques historiques**

On peut considérer que la Périartérite Nœuse (PAN) est l'ancêtre commun des vascularites nécrosantes systémiques. Elle a été décrite pour la première fois par deux médecins allemands (un clinicien et un anatomopathologiste), Kussmaul et Maier, en 1865 (*Ueber eine bisher nicht beschrieben eigen-thiuliche Arteriener krankung (Periarteritis nodosa). Deutsches Arch.f.klin.Mcd.*). La description initiale était celle d'un jeune patient de 27 ans, sans comorbidités, hospitalisé pour une asthénie intense, associée à des frissons, de la fièvre et des diarrhées. Il présentait des douleurs abdominales sévères, des douleurs musculaires et une hyperesthésie associées à une albuminurie et une hématurie (1). Le tableau s'est par la suite enrichi d'un engourdissement, puis d'une parésie des membres. Apparurent ensuite des nodules sous-cutanés du tronc quelques jours avant son décès (qui correspondaient aux épaisissements nodulaires des petites artères sous-cutanées, cf infra). Kussmaul dit de ce patient qu'il « était de ceux pour qui on peut déjà donner le pronostic avant le diagnostic, la première impression était celle d'une âme perdue à qui les quelques jours restant sont comptés »(2). Le patient mourut environ un mois après son hospitalisation.

Son autopsie mit en évidence des anévrysmes et des sténoses dans les artères coronaires, avec des épaisissement artériels particuliers, nodulaires, d'artères de calibre inférieur à l'artère hépatique. Il nomma ces lésions « periarteritis nodosa ». Microscopiquement, il décrivit une infiltration des parois des vaisseaux par des polynucléaires neutrophiles.

Au début des années 1920, Friedrich Wohlwill, neurologue et pathologiste allemand, individualisa une forme particulière de périartérite nœuse à partir de deux patients (3,4). La

première patiente était une femme de 53 ans, consultant pour des douleurs des jambes. L'examen révélait des signes de myosite et de névrite. Il existait également une fébricule et une légère protéinurie. Apparurent secondairement des signes d'intoxication urémique (vomissements) et des œdèmes qui aboutirent au décès de la patiente 3 semaines après, soit environ un an après le début des symptômes. L'analyse autopsique a montré des artères macroscopiquement intactes, avec microscopiquement des lésions de PAN et une glomérulonéphrite extra-capillaire sur le rein (5).

Le deuxième cas rapporté était un homme de 44 ans présentant une altération majeure de l'état général, une comitialité et des douleurs de la jambe gauche. Le tableau s'est complété de symptômes névritiques, puis d'une aggravation rapide de l'état général. Il décéda au terme de 9 mois de maladie. Les constatations *post-mortem* retrouvèrent également des artères macroscopiquement intactes, et microscopiquement des lésions typiques de PAN sur les petites artères.

A partir de ces observations émergèrent les concepts de PAN classique, épargnant le poumon et avec une atteinte rénale vasculaire, et de PAN « microscopique » avec atteinte pulmonaire (hémorragie intra-alvéolaire par capillarite pulmonaire) et rénale microscopique à type de glomérulonéphrite.

En 1939, un anatomo-pathologiste allemand du nom de Friedrich Wegener décrivit une autre forme particulière de vascularite nécrosante systémique. Il rapporta l'observation de 3 patients, 2 femmes de 33 et 36 ans et un homme de 38 ans, qui présentaient à des degrés divers des signes de sepsis, de bronchopneumopathie, de rhinite, d'arthrite, d'urémie et de colite. L'analyse autopsique révéla la présence de granulomes et de lésions nécrosantes, notamment au niveau des voies aériennes (6). Il donna son nom à cette forme particulière de vascularite systémique touchant les petits vaisseaux et associée à une granulomatose nécrosante, jusqu'à ce que la nomenclature ne soit modifiée récemment au profit du terme de granulomatose avec polyangéite (GPA).

Enfin, en 1951, deux pathologistes américains d'un hôpital New Yorkais décrivirent une série autopsique de 13 cas (9 femmes et 4 hommes), dont le décès avait été précédé d'un asthme sévère, d'une hyperéosinophilie, de signes d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et de neuropathie périphérique. Les constats autopsiques montrèrent grossièrement des lésions de type périartérite noueuse dans la majorité des cas, sur les petits vaisseaux, avec une atteinte prédominante du cœur. Mais surtout la présence en dehors du système vasculaire d'infiltrats inflammatoires faits principalement de polynucléaires éosinophiles au niveau des lésions aiguës, et de granulomes composés d'un centre d'éosinophiles entourés de macrophages et de cellules géantes (7). Ces malades correspondaient à des cas de maladie de Churg et Strauss, dorénavant appelée granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA).

A la fin du XX<sup>e</sup> siècle, la découverte d'un lien entre le virus de l'hépatite B et la PAN (dans presque la moitié des cas (8)) a permis de clarifier l'étiopathogénie de ces affections. De même, la découverte par *van der Woude et al* des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) chez des patients atteints de GPA a permis de mieux distinguer les différentes vascularites systémiques nécrosantes.

### 1.1.2 - CLASSIFICATIONS ET DEFINITIONS

Plusieurs tentatives de classification des vascularites nécrosantes systémiques ont été faites durant la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle (9,10).

#### *1.1.2.1 - 1990 : Critères de classification de l'ACR.*

En 1990, l'*American college of rheumatology (ACR)* proposa un système de classification afin de constituer des groupes homogènes de patients. Il se basait sur une cohorte de 1000 patients environ, originaires d'Amérique du Nord et d'Amérique centrale (11).

Concernant la PAN, il propose 10 critères de classification en se basant sur une cohorte de 118 patients comparés à une cohorte contrôle de 689 patients souffrant d'autres formes de vascularites :

- Amaigrissement  $\geq 4$  Kg ;
- Livedo *reticularis* ;
- Douleur testiculaire ;
- Myalgie, faiblesse ou douleur de jambe ;
- Mono ou polyneuropathie ;
- Pression artérielle diastolique  $> 90$  mmHg ;
- Insuffisance rénale (urée  $> 40$ mg/dl ou créatinine  $> 1,5$  mg/dl) ;
- Marqueurs d'hépatite B ;
- Artériographie anormale (anévrismes ou occlusions) ;
- Biopsie de moyens ou petits vaisseaux présentant un infiltrat pariétal leucocytaire ;

La présence d'au moins 3 de ces critères était associée à une sensibilité de 82,2 % et à une spécificité de 86,6 % (12) pour le classement de ces patients.

Concernant la GPA, l'ACR retient 4 critères élaborés à partir d'une série de 85 patients et de 722 contrôles :

- Inflammation orale ou nasale (ulcères oraux, écoulement nasal sanglant ou purulent) ;
- Présence de nodules, de cavité ou d'infiltrat pulmonaire fixe à la radiographie thoracique ;
- Anomalie du sédiment urinaire ;
- Inflammation granulomateuse à la biopsie ;

La présence d'au moins 2 de ces critères permettait de classer le patient comme ayant une GPA avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92% (13).

Enfin, l'ACR propose 6 critères pour la GEPA, grâce à une cohorte de 20 patients comparés à 787 contrôles :

- Asthme ;
- Eosinophilie ;
- Mono ou multinévrite ;
- Infiltrats pulmonaires labiles ;
- Sinusite nasale (chronique ou aiguë) ;
- Infiltration extravasculaire de polynucléaires éosinophiles sur une biopsie ;

La présence d'au moins 4 de ces critères avait une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% pour le classement de ces patients comme ayant une GEPA (14).

### *1.1.2.2 - 1994 – 2012 : conférence de consensus de Chapel Hill sur la nomenclature des vascularites systémiques.*

En 1994, afin de standardiser les appellations et définitions des vascularites systémiques, un comité pluridisciplinaire international (internistes, néphrologues, rhumatologues, immunologistes et anatomo-pathologistes) se réunit afin de proposer une nomenclature claire (15). Une révision des critères a eu lieu en 2012 (16). Ces définitions reposent largement sur la taille des vaisseaux touchés.

Ainsi, cette nomenclature définit :

- La PAN comme une vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre, sans glomérulonéphrite ni lésion des artérioles capillaires ou veinules, et non associée aux ANCA.
- La polyangéite microscopique (PAM) comme une vascularite nécrosante pauci-immune touchant les petits vaisseaux (artérioles, capillaires, veinules). Une angéite nécrosante des petites et moyennes artères est possible. Une glomérulonéphrite



nécrosante est commune. Une capillarite pulmonaire est souvent présente. On n'y retrouve pas de lésion granulomateuse.

- La GPA comme l'association d'une inflammation nécrosante granulomateuse atteignant les voies respiratoires supérieures et inférieures, et d'une vascularite nécrosante touchant les petits et moyens vaisseaux. Une glomérulonéphrite nécrosante est usuelle.
- La GEPA comme une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles touchant souvent le tractus respiratoire, et une angéite nécrosante touchant les vaisseaux de moyen et petit calibre, associée à un asthme et une hyperéosinophilie (16).

### *1.1.2.3 - 2007 : Algorithme de l'European Medicine Agency*

Les critères précédents étant parfois contradictoires ou entraînant des chevauchements dans les diagnostics possibles, un groupe de médecins impliqués dans la prise en charge des vascularites a créé en 2007 un algorithme en 4 étapes pour classer les patients, en éliminant successivement les GEPA, les GPA, puis les PAM (17). Cet algorithme est largement utilisé dans les études cliniques.

### 1.1.3 - EPIDEMIOLOGIE

Les vascularites nécrosantes primitives sont des maladies rares. Leur incidence est d'environ 20 cas par million d'habitants (18). Il existe une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,4. Les vascularites sont principalement une pathologie du sujet âgé, avec un pic de d'incidence entre 65 et 75 ans. La répartition varie selon les études : environ 26-48% de GPA, 11-12% de GEPA, 16-34 % de PAM et 34 % de PAN (18-20). Une légère prédominance chez les caucasiens semble exister, sans qu'elle soit statistiquement significative (21).

Les mesures d'hémovigilance pour la transfusion des produits sanguins labiles ainsi que la vaccination des populations à risque d'hépatite B ont permis une nette diminution de l'incidence de la PAN ces dernières années.

Un gradient nord-sud semble exister avec une plus forte prévalence de GPA que de PAM dans le nord de l'Europe, et l'inverse dans le sud (22). Des facteurs ethniques entrent également en jeu, avec par exemple la très nette prédominance de PAM au Japon (23).

### 1.1.4 - CLINIQUE DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

#### Signes généraux

Amaigrissement, asthénie et fièvre sont très fréquents, rencontrés chez approximativement 70 % des patients.

Myalgies et arthralgies sont fréquentes, présentes dans environ la moitié des cas. Elles sont parfois associées à une arthrite, non destructrice et plutôt des grosses articulations.

#### Atteintes ORL et ophtalmologique

Elle concerne environ 80% des GPA, 30% des PAM et 50% des GEPA. Elle est souvent méconnue et évolue depuis plusieurs mois lorsque le diagnostic est posé. Dans la GPA, l'atteinte ORL peut se manifester par la classique rhinite croûteuse, une rhinorrhée purulente, des épistaxis, une hyposmie. Une sinusite est également fréquente. Des déformations par destruction cartilagineuse avec ensellure nasale sont classiques. L'otite séreuse est fréquente, responsable d'une surdité de transmission. Une surdité de perception peut également apparaître, par vascularite cochléaire.

L'atteinte ORL de la GEPA est différente, il s'agit essentiellement d'une polypose nasosinusienne, responsable d'anosmie, rhinorrhée, obstruction nasale. Elle est présente dans environ 70% des cas.

L'atteinte ophtalmologique (30-50% des GPA) peut mettre en jeu le pronostic visuel. L'orbite peut être le siège d'une infiltration inflammatoire pseudo-tumorale, responsable de douleurs, d'exophtalmie, de diplopie, voire d'une neuropathie optique ischémique compressive. L'atteinte orbitaire peut prendre la forme d'une dacryoadénite. Les atteintes proprement oculaires concernent toutes les tuniques : conjonctivite ; épisclérite, sclérite, pouvant aller jusqu'à la perforation du globe en cas de sclérite nécrosante ; uvéite, le plus souvent (70%) antérieure ; neuropathie optique, soit compressive, soit ischémique par atteinte des *vasa nervorum*.

#### Atteinte rénale

L'atteinte rénale concerne environ 80% des GPA, 90% des PAM et 13 à 18% des GEPA. La présentation classique est une glomérulonéphrite parfois rapidement progressive qui associe hématurie, protéinurie, et insuffisance rénale. L'histologie rénale montre une glomérulonéphrite nécrosante extra-capillaire pauci-immune, ou des lésions plus chroniques

de glomérulosclérose et de fibrose interstitielle. Une atrophie tubulaire est également possible.

De façon beaucoup plus exceptionnelle une insuffisance rénale obstructive avec urétéro-hydronephrose par sténose urétérale est également possible.

### Atteinte pulmonaire

Elle concerne environ 65% des GPA, 30% des PAM et 100% des GEPA. Elle peut se manifester par des signes aspécifiques tels que toux, douleur thoracique, hémoptysie, dyspnée voire détresse respiratoire. Dans la GPA on retrouve sur l'imagerie des nodules, qui sont excavés dans un cas sur deux. On peut observer en fibroscopie des sténoses bronchiques et sous-glottiques dont la prise en charge est souvent difficile. L'hémoptysie peut être en lien avec une hémorragie intra-alvéolaire, qui peut rapidement engager le pronostic vital. Plus récemment a été mis en exergue la fréquence des atteintes interstitielles, d'environ 10% en cas d'ANCA anti-MPO.

L'atteinte pulmonaire de la GEPA possède quelques spécificités. Tout d'abord la présence constante d'un asthme survenant la plupart du temps chez un adulte non asthmatique dans l'enfance, et précédant les manifestations systémiques de 10 ans en moyenne. Cet asthme a tendance à s'aggraver dans les mois qui précèdent la survenue des manifestations vascularitiques. L'imagerie thoracique montre principalement un infiltrat labile en verre dépoli, des condensations, voire des micro-nodules ou des épanchement pleuraux.

### Signes neurologiques

Une atteinte nerveuse périphérique est présente dans environ 30% des GPA, 20% des PAM et 70% des GEPA. A type de multinévrite plus que de polynévrite, elle est secondaire à une vascularite des *vasa nervorum*. Les nerfs crâniens peuvent également être atteints, par compression par des granulomes, pachyméningite ou par atteinte vascularitique.

L'atteinte du système nerveux central est beaucoup plus rare. On distingue deux phénotypes : un phénotype granulomateux correspondant à une pachyméningite dans la plupart des cas, et se manifestant principalement par des céphalées ; un phénotype vascularitique, plus rare, qui correspond à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires ou constitués, des hémorragies cérébrales ou encore des accidents vasculaires médullaires.

## Atteinte cutanée

Elle est beaucoup moins fréquente que dans d'autres vascularites systémiques telles que le purpura rhumatoïde ou les vascularites cryoglobulinémiques.

Elle peut comprendre un purpura vasculaire (plus fréquent dans la PAM), un livedo. Des ulcérations plus ou moins nécrotiques sont possibles, voire des lésions mimant un pyoderma gangrenosum. La muqueuse orale est un site possible d'érosions ou d'ulcérations non spécifiques.

## Tube digestif

L'atteinte du tube digestif est plus rare que dans la PAN. Elle est de mauvais pronostic et fait partie intégrante du score pronostic FFS (Five Factor Score). Rarement, une cholécystite, une appendicite ou une pancréatite peuvent survenir.

Des atteintes plus spécifiques peuvent se voir, à type d'iléo-colite granulomateuse dans la GPA ou de colite à éosinophile dans la GEPA.

## Atteinte cardiovasculaire

C'est surtout la GEPA qui est pourvoyeuse d'atteinte cardiaque, dans 30 à 60% des cas, tandis qu'on ne la retrouve que dans 2 et 4% des GPA et PAM respectivement. Les lésions comprennent myocardites, insuffisance cardiaque, infarctissements à coronaires saines (atteinte des petits vaisseaux), péricardites, pouvant aller jusqu'à la tamponnade (4,24–41).

### 1.1.5 - BIOLOGIE

Les examens biologiques de routine montrent principalement l'existence d'un syndrome inflammatoire. Une anémie de mécanisme inflammatoire (ou par hémorragie intra-alvéolaire ou digestive plus rarement) est également souvent présente avec une hémoglobine en moyenne à 10g/dl justifiant parfois un support transfusionnel. Le reste de la biologie de routine reflète l'atteinte rénale avec protéinurie, hématurie, et élévation de la créatininémie, principalement dans la PAM, alors qu'elle est moins élevée dans la GPA et la GEPA (42). Parfois, le syndrome inflammatoire manque, notamment en cas de maladie localisée.

Des anomalies plus spécifiques peuvent également être présentes, notamment la présence d'une hyperéosinophilie (qui fait partie des critères de classification de l'ACR) qui est constante dans la GEPA et en moyenne autour de 8000/mm<sup>3</sup>, mais peut être beaucoup plus importante (43).

Enfin, au plan immunologique, l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur polynucléaire neutrophile (PNN) retrouve fréquemment des ANCA (péri-nucléaires ou cytoplasmiques). L'étude en ELISA montre qu'ils sont dirigés contre la Myéloperoxydase (principalement dans la PAM et dans 30-40% des GEPA) qui correspond classiquement à l'aspect péri-nucléaire, ou contre la Protéinase 3 (essentiellement dans la GPA) dont l'aspect en IFI donne une fluorescence cytoplasmique. Ces spécificités sont mutuellement exclusives. De très exceptionnels cas de patients avec les deux spécificités sont signalés, ce qui doit avant tout pousser à rechercher une étiologie sous-jacente notamment toxique (propylthiouracile, cocaïne coupée au levamisole...)

### 1.1.6 - TRAITEMENT

Le traitement des vascularites systémiques se déroule en deux phases :

- Une phase d'induction de la rémission.
- Une phase de maintien de la rémission visant à diminuer le risque de rechutes (4,44,45).

#### *1.1.6.1 - Traitement d'induction*

Les corticoïdes par voie systémique sont la pierre angulaire du traitement. Après leur découverte dans les années 40, ils ont été utilisés pour la première fois en 1949 chez deux patients atteints de PAN, avec pour effet une amélioration clinique nette, et la guérison des lésions tissulaires observées lors d'une réévaluation histologique autopsique. Ces deux patients moururent toutefois quelques semaines après le début du traitement en contexte d'insuffisance cardiaque et rénale (46).

La dose est ensuite progressivement diminuée sur plusieurs mois.

En présence de facteurs de mauvais pronostic, ou classiquement de façon systématique en cas de GPA de forme généralisée, un traitement immunosuppresseur doit être adjoint aux stéroïdes, essentiellement par Cyclophosphamide ou Rituximab :

- Le Cyclophosphamide est utilisé en *bolus* intraveineux que l'on préfère à la voie orale, encore utilisée par les anglosaxons, cette dernière étant un peu plus efficace mais plus toxique (47,48). Dans la GPA, le Cyclophosphamide oral permet d'induire la rémission dans 75 à 93% des cas dans les premières cohortes (26,49), avec dans des études plus récentes intéressant GPA et PAM une non infériorité (48,50) voire une supériorité du Cyclophosphamide intraveineux (51), mais un taux de rechute en l'absence de

traitement d'entretien un peu plus important. Pour la GEPA, par analogie avec PAM et GPA, du Cyclophosphamide est utilisé en présence de facteur de mauvais pronostic, avec un taux de rémission de 87% environ (52).

- Le Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, est une alternative au Cyclophosphamide dans les vascularites à ANCA, à l'exclusion de la GEPA. Dans les GPA et PAM, il a prouvé son efficacité équivalente au Cyclophosphamide (53). Les données concernant les patients en insuffisance rénale et/ou en hémorragie alvéolaire sévère sont limitées mais encourageantes (54,55). Dans la GEPA, une étude rétrospective montre un effet bénéfique (56). Un essai prospectif (REOVAS) est en cours à ce sujet.

Dans la GPA sans atteinte d'organe menaçante, l'étude NORAM a montré que le Methotrexate, contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale, pouvait être une alternative au Cyclophosphamide (57). Plus récemment, l'autre alternative développée a été le Mycophénolate Mofetil (58), y compris en cas d'atteinte rénale.

#### *1.1.6.2 - Traitement d'entretien*

Dans le cas des vascularites à ANCA sans facteurs de mauvais pronostic ayant eues une réponse adaptée au traitement d'induction par corticoïdes seuls, la corticothérapie est poursuivie à faible dose, avec diminution progressive.

Eu égard à sa toxicité (hématologique, urologique), le cyclophosphamide n'est plus utilisé comme traitement d'entretien.

Dans la GPA ou les formes de PAM ou GEPA de mauvais pronostic, un relais du traitement d'induction par un autre immunosuppresseur est réalisé, pour une durée recommandée d'au moins 24 mois :

- L'Azathioprine a été le premier traitement utilisé dans cette indication dans les VAA afin de réduire la durée d'exposition au Cyclophosphamide, et a montré un taux de rechute similaire à celui-ci (59) avec un profil de tolérance à moyen terme comparable également. Ce traitement est utilisé aussi dans la GEPA par analogie avec la GPA et la PAM.
- Le Méthotrexate est un autre immunosuppresseur qui a été évalué contre l'Azathioprine et a montré une efficacité et une toxicité comparable dans cette indication (60).
- Le Mycophénolate Mofetil est une alternative, mais qui a montré une moins bonne efficacité que l'Azathioprine avec un profil de tolérance comparable (61).
- Le Rituximab a fait l'objet d'essai randomisé (MAINRITSAN) et a montré sa supériorité par rapport à l'Azathioprine dans le maintien de la rémission à moyen terme (62) après

un traitement d'induction par Cyclophosphamide. Un nouvel essai est en cours pour évaluer son efficacité par rapport à l'Azathioprine après induction par Rituximab (63).

Globalement, le Rituximab est en train de s'imposer, notamment en France, comme le traitement d'entretien de référence dans les GPA et PAM. Les travaux dédiés au cas particulier de la GEPA sont en cours, testant le Rituximab (REOVAS) ou les anti interleukine-5.

### 1.1.7 - PRONOSTIC

Le pronostic des vascularites systémiques s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies. De quasiment constamment mortelles avant l'avènement des corticoïdes, la survie globale à 5 ans est passée de 48-72% environ avant les années 1980, à 95% dans les années 2010 (64,65). La survie à 10 ans suit la même progression, passant de 66% avant 1980 à 85% dans les années 2000. La mortalité est un peu plus importante dans le sous-groupe des PAM.

Les causes de décès sont par ordre décroissant :

- Liées à la vascularite : défaillance multi-viscérale, hémorragie intra-alvéolaire, hémorragie digestive... ;
- Néoplasiques : majoritairement des cancers solides ;
- Cardiovasculaires : mort subite, insuffisance cardiaque... ;
- Infectieuses : majoritairement à pyogènes, mais parfois à *Pneumocystis Jirovecii*, justifiant une prophylaxie par Cotrimoxazole si des immunosuppresseurs sont utilisés.

Certains facteurs cliniques sont associés à un moins bon pronostic : l'âge supérieur à 65 ans, la présence d'une insuffisance rénale avec créatinine  $\geq 150\mu\text{mol/l}$ , des symptômes d'insuffisance cardiaque liés à une atteinte spécifique, une atteinte du tube digestif (perforation, hémorragie ou pancréatite) ou encore l'absence d'atteinte ORL dans une GPA ou une GEPA (41).

## 1.2 - LES ANCA

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (PNN) sont des auto-anticorps dirigés contre certaines cibles du cytoplasme des PNN. En IFI, sur lames de PNN fixés à l'éthanol, ils peuvent avoir une fluorescence péri-nucléaire, alors dirigés contre la myéloperoxydase, ou une fluorescence cytoplasmique, dont la cible antigénique est la protéinase 3 (PR3).

Dans de rares cas, des ANCA sont mis en évidence en IFI, sans réactivité vis-à-vis de la myéloperoxydase ou de la PR3. Ils sont dirigés contre d'autres antigènes des granules intracytoplasmiques des PNN. Les aspects en fluorescence sont différents selon les antigènes en cause :

- Cytoplasmique :
  - La protéine cationique antimicrobienne 57 (CAP57) ;
- Péri-nucléaire :
  - L'élastase, qui peut notamment être retrouvée chez les patients exposés au Propylthiouracile ;
  - La lactoferrine, qui a été rapportée dans des cas de glomérulonéphrites nécrosantes et de néphropathies lupique ;
- Fluorescence atypique :
  - La cathepsine G, rapportée dans certaines GPA (66).

Les ANCA ont été découverts pour la première fois en 1982 par une équipe australienne dans le sérum de 8 patients présentant des signes généraux associés à une insuffisance rénale, des arthro-myalgies, des troubles digestifs, des signes pulmonaires (hémoptysies, dyspnée) et des lésions glomérulaires rénales évocatrices de périartérite noueuse microscopique. Le sérum de ces patients contenait un facteur qui colorait le cytoplasme des PNN en IFI, avec une tendance à la disparition de la fluorescence après quelques jours de traitement (67) par corticoïdes ou Azathioprine. En raison d'une répartition épidémique et de la présence d'arbovirus dans la région (avec des sérologies positives en IgG chez quasiment tous les patients suivis), les auteurs ont conclu à une probable arbovirose. Il s'agissait en fait probablement de PAM.

Trois ans plus tard, une équipe dano-néerlandaise met en évidence des ANCA en IFI sur PNN fixés à l'éthanol, de fluorescence cytoplasmique diffuse, chez un sujet atteint d'une maladie de Wegener (GPA). Ils mènent alors une étude de cohorte qui montre l'absence d'ANCA dans la population contrôle, et une corrélation entre l'activité de la maladie et le titre d'ANCA (68).

En 1988, une équipe américaine démontre en technique ELISA que les ANCA sont spécifiques de constituants des granules primaires des PNN, et identifie deux sous-types d'ANCA :



- Un sous type donnant une fluorescence péri-nucléaire sur PNN fixé à l'éthanol (et cytoplasmique sur PNN fixés à la formaline), avec pour cible antigénique la myéloperoxydase ;
- Un second sous-type de fluorescence cytoplasmique non dirigé contre la myéloperoxydase.

Elle démontre également que ces ANCA sont associés à la GPA, à la PAM et aux glomérulonéphrites limitées au rein. (69)

L'année suivante, une équipe néerlandaise identifie la cible des c-ANCA comme étant une sérine protéase neutre, différente de l'élastase et de la cathepsine-G (70). La même année, une équipe américaine corrobore ces données, et donne à cette troisième protéase contenue dans les PNN le nom de protéinase 3 (PR3) (71).

Les premiers tests ELISA utilisant des antigènes purifiés des granules cytoplasmiques des PNN font leur apparition à la fin des années 1980 (72), et les premiers kits commerciaux sont développés au début des années 90 (73). Dans les années qui suivent se développent des tests de seconde puis troisième génération permettant d'améliorer les performances de ces tests (74) en améliorant l'exposition de l'antigène aux anticorps sériques.

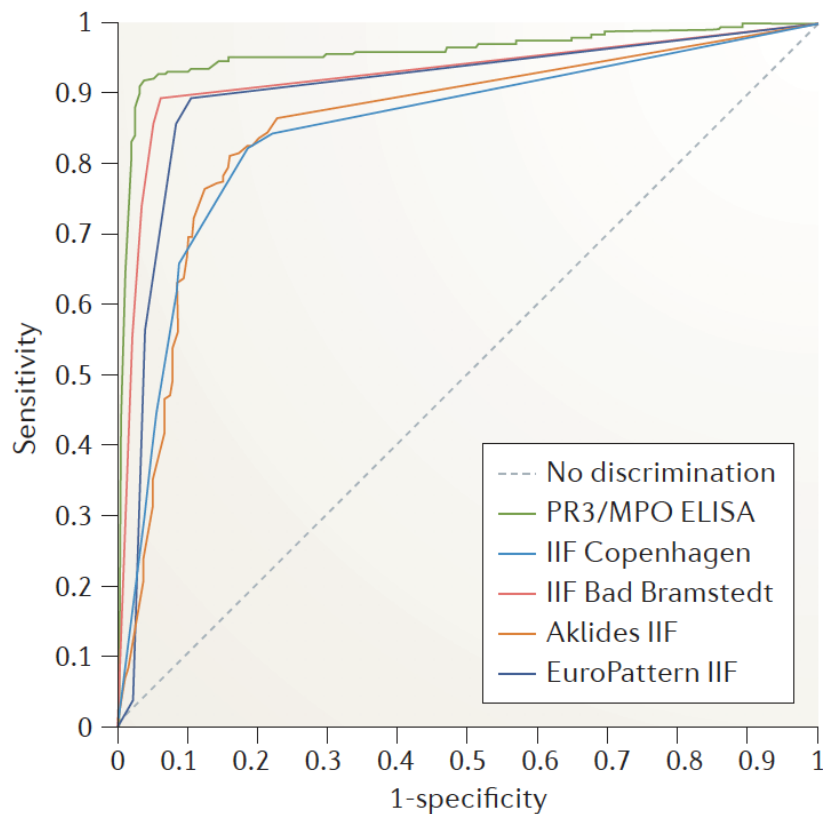
Un premier consensus sur la stratégie de recherche des ANCA est élaboré en 1999 (75), dans les suites de travaux européens. Ce consensus recommande au minimum de réaliser une IFI, puis en cas de positivité de réaliser les tests antigène-spécifiques. **C'est cette stratégie qui était auparavant appliquée dans notre laboratoire d'immunologie.**

De façon optimale il recommande de réaliser l'IFI et l'ELISA dans le même temps.

Les manifestations considérées comme justifiant la recherche d'ANCA selon ce consensus sont :

- Glomérulonéphrite, surtout si progression rapide ;
- Hémorragie intra-alvéolaire ;
- Vasculite cutanée avec symptômes systémiques ;
- Nodules pulmonaires multiples ;
- Maladie chronique destructrice des voies aériennes supérieures ;
- Otite ou sinusite trainantes ;
- Sténose sous-glottique ;
- Mononévrite multiple ;
- Masse rétro-orbitaire.

En 2017, *Damoiseaux et al* publient une vaste étude européenne multicentrique comparant deux méthodes d'IFI et 8 tests ELISA. Cette étude a montré des discordances entre les méthodes d'IFI selon les substrats utilisés (PNN fixés à l'éthanol, ou fixés à l'éthanol et au formol), et de meilleures performances des méthodes antigène-spécifiques (76,77) (*figure 1*).



**Figure 1** (adapté de *Csernock et al (77)*) : courbes ROC de différentes méthodes de dosage des ANCA :

- Courbes bleue claire et rouge : IFI manuelles.
- Courbes bleue foncée et orange : IFI avec lectures automatisées.
- Courbe verte : test ELISA.

Dans les suites de ce travail, un groupe d'experts européens s'est réuni afin d'actualiser les recommandations de recherche d'ANCA (78). Il recommande de réaliser en première intention un test antigène-spécifique dans le cadre des suspicions de vascularites (les recherches d'ANCA dans le cadre des maladies inflammatoires intestinales chroniques par exemple ne sont pas concernées par ces recommandations). Si le test est négatif et en cas de forte suspicion clinique de VAA, ou bien en cas de test faiblement positif, un deuxième test (IFI, ou test antigène-spécifique selon une autre méthode) doit être réalisé. En effet, il a été montré dans l'étude de *Damoiseaux et al* que quelques malades testés négativement par les tests spécifiques d'antigène étaient ensuite testés positivement en IFI, et réciproquement quelques patients testés négativement en IFI étaient positifs (à taux faible) en tests antigène-spécifique.

**Suite à la publication de ces recommandations, le laboratoire d'immunologie du CHU de Nantes a décidé d'appliquer ce nouvel algorithme pour les recherches d'ANCA émanant des services à plus forte probabilité pré-test, soit les services de médecine interne et néphrologie.**

**Les objectifs de ce travail étaient d'étudier l'impact de ce changement de stratégie dans les conditions réelles sur les performances du test, et d'en évaluer l'impact médico-économique.**

## 2 - MATERIEL ET METHODE

### *2.1 - Inclusion*

Ce travail a porté sur les recherches d'ANCA émanant des services de néphrologie et médecine interne du CHU de Nantes. Nous avons comparé l'ancienne stratégie (IFI +/- ELIA) à la nouvelle stratégie proposée en 2017 (ELIA seul). Nous avons réalisé un recueil de données concernant les analyses faites avec l'ancienne méthode sur l'année 2017. La nouvelle méthode de dosage ayant été mise en place début 2018, nous avons recueilli les données des demandes émanant de ces services pour l'année 2018.

Nous avons exclu les patients ayant des demandes redondantes (excepté pour les patients connus pour avoir une VAA) ainsi que les demandes faites en contexte de suspicion de GEPA.

Les ANCA étaient considérés positifs s'ils étaient supérieurs à 2UI/ml pour les PR3, et > 3,5UI/ml pour les MPO.

### *2.2 - Recueil de données*

Nous avons recueilli des données cliniques comprenant le contexte de demande de recherche d'ANCA, démographiques ainsi que des données biologiques concomitantes (créatinine, numération sanguine, CRP, ...).

L'indication de la demande était classée en fonction des indications recommandées par le premier consensus, auxquelles nous avons rajouté l'indication « exploration d'un syndrome inflammatoire chronique inexpliqué » devant le grand nombre de demandes faites dans ce contexte. En cas de confirmation du diagnostic de vascularite, nous avons regardé le type de vascularite et les atteintes associées. Le diagnostic nosologique était fait suivant l'algorithme de l'*European Medicines Agency* (17). Dans les cas où le diagnostic de VAA n'a pas été retenu, et si les données étaient disponibles, nous avons recueilli le diagnostic final du processus ayant fait rechercher des ANCA.

### *2.3 - Coût des tests*

L'évaluation du coût des tests a été faite en prenant en compte :

- Le coût des réactifs : 2,79€ pour la réalisation d'une IFI et 6,29€ pour un test ELIA),
- Le temps technicien nécessaire à la réalisation des tests : 3,5 minutes par IFI, et 1,3 minutes par test ELIA.

Les étapes pré et post-analytiques étant inchangées entre les deux méthodes de dosages, elles n'ont pas été prises compte.

## *2.4 - Analyses statistiques*

Les données ont été présentées sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives, et sous forme de médiane pour les variables continues. Les comparaisons entre variables qualitatives ont été faites par un test de Fisher, celles des données quantitatives par un test de Mann-Whitney. Les différences étaient considérées significatives pour une valeur de  $p < 0,05$ .

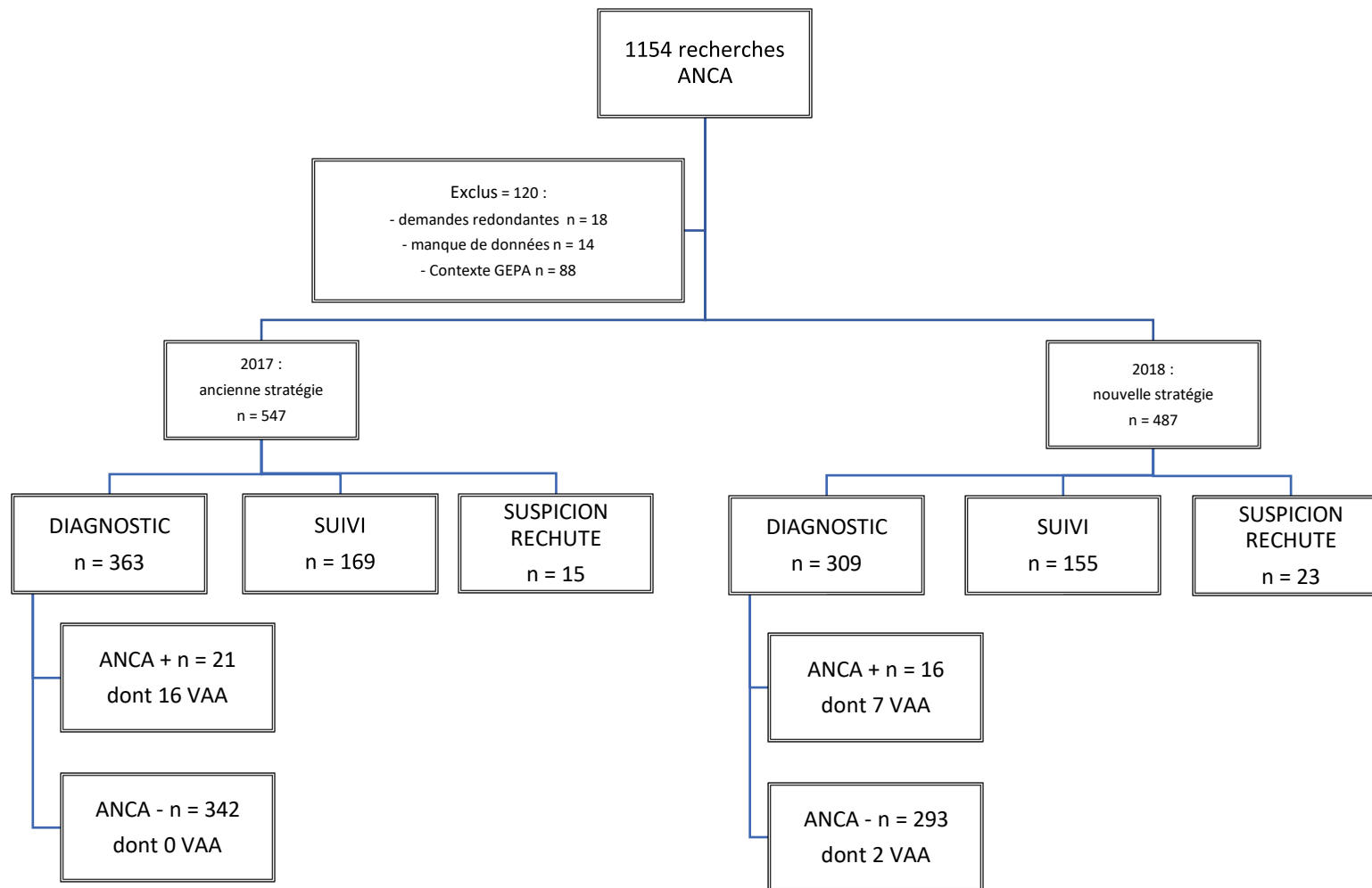
## 3 - RESULTATS

De janvier 2017 à décembre 2017, puis de janvier 2018 à décembre 2018, 1154 recherches d'ANCA ont été demandées au laboratoire d'immunologie par les services de médecine interne et de néphrologie du CHU Nantes. 120 patients ont été exclus, 88 car le contexte était celui d'une suspicion de GEPA, 18 demandes étaient redondantes, et 14 patients pour manque de données (*figure 2*). Au final, nous avons inclus et analysé 547 demandes en 2017, et 487 en 2018.

### *3.1 - Pertinence des demandes*

Sur les 547 demandes de l'ancienne stratégie, 363 ont été faites pour une suspicion de vascularite *de novo*, 169 pour le suivi systématique de patients connus pour être atteints d'une vascularite à ANCA, et 15 pour une suspicion de rechute.

Concernant la nouvelle stratégie, 309 recherches d'ANCA ont été faites à visée diagnostic, 155 pour du suivi et 23 pour une suspicion de rechute.



**Figure 2** : diagramme de flux.

Nous avons dans un premier temps analysé le contexte de demande d'ANCA *de novo*. Les caractéristiques de la population en fonction du contexte de demande sont reportées dans le *tableau 1*. Nous avons regroupé sous le terme « atteinte ORL », les indications recommandées de recherche d'ANCA correspondant à « maladie chronique destructrice des voies aériennes supérieures », « otite/sinusite chronique », « masse rétro-orbitaire », « sclérite », et « sténose sous-glottique ». Nous avons également regroupé sous le terme « atteinte pulmonaire » les items « nodules pulmonaires multiples » et « hémorragie intra-alvéolaire ».

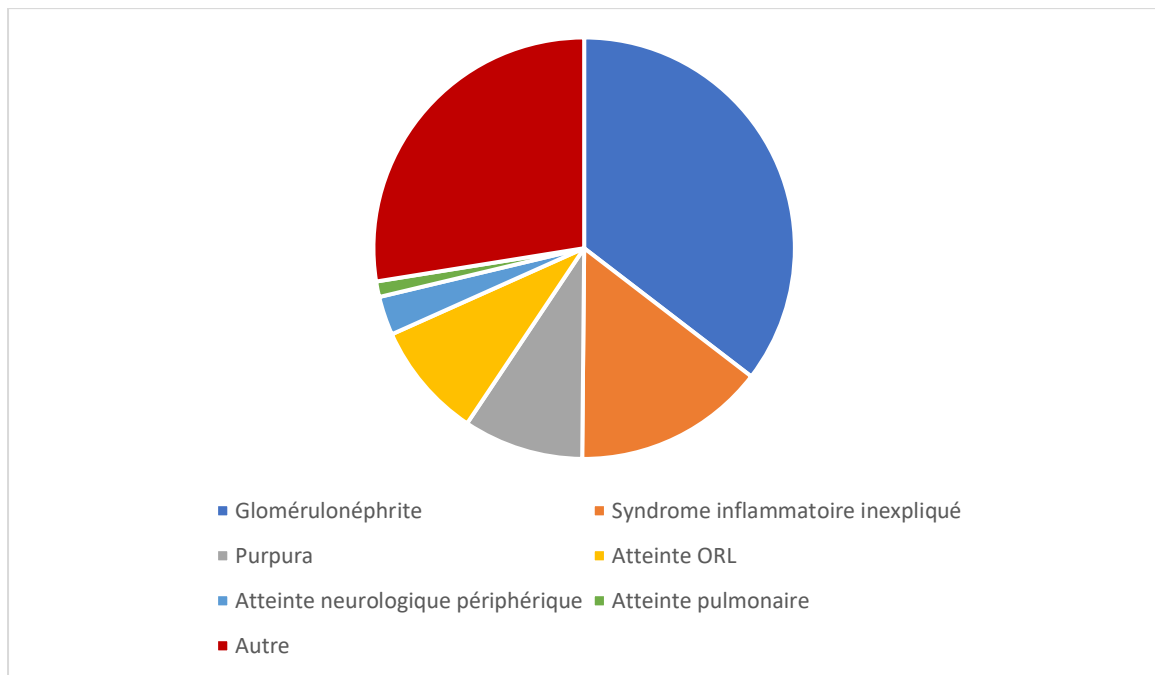
**Tableau 1** : Caractéristiques de la population en fonction du contexte de demande d'ANCA.

CARACTERISTIQUES POPULATION	TOTAL (N=672)	GN (N=238)	SYNDROME INFLAMMATOIRE (N = 99)	PURPURA (N=62)	ORL (N=60)	SNP (N=20)	PULM (N=8)	AUTRE (N=185)
HOMMES	52% (n=353)	60% (n=142)	52 % (n=51)	50% (n=31)	38% (n=23)	70% (n=14)	75% (n=6)	46% (n=86)
AGE (ANS)	61	67	64	56	54	66	66	54
HEMOGLOBINE (G/DL)	12,3	10,2	11,3	13,2	13,6	13,4	10,8	13,6
CREATININE (µMOL/L)	84	261,5	72	68	71	77	85	70
DFG (ML/MIN)	79	19	90	96	91	85	90	96
PROTEINURIE (G/G CREATININE)	0,4	1,9	0,13	0,04	0,06	0,12	0,55	0,03
CRP (MG/L)	8,5	11	46,8	11,1	0	0	8,3	0

GN = Glomérulonéphrite, ORL = atteinte ORL ; SNP = atteinte système nerveux périphérique ; Pulm = atteinte pulmonaire.

La majeure partie des demandes - environ un tiers - a été faite dans un contexte de glomérulonéphrite (*figure 3*). Bien que non mentionnée dans les recommandations, 15% des recherches d'ANCA étaient faites pour l'exploration d'un syndrome inflammatoire biologique persistant inexpliqué. Un peu moins de 10% des demandes étaient faites dans le cadre d'une atteinte ORL ou d'un purpura vasculaire, 3% pour une atteinte neurologique périphérique, et 1% pour une atteinte pulmonaire. Le reste des demandes d'ANCA, soit un peu plus d'un quart des dosages, n'était pas en adéquation avec les indications validées de recherche d'ANCA. Il s'agissait dans la majorité des cas d'arthralgies, de pneumopathies interstitielles sans signes extra-thoraciques, d'asthénie, de douleurs diffuses, ...

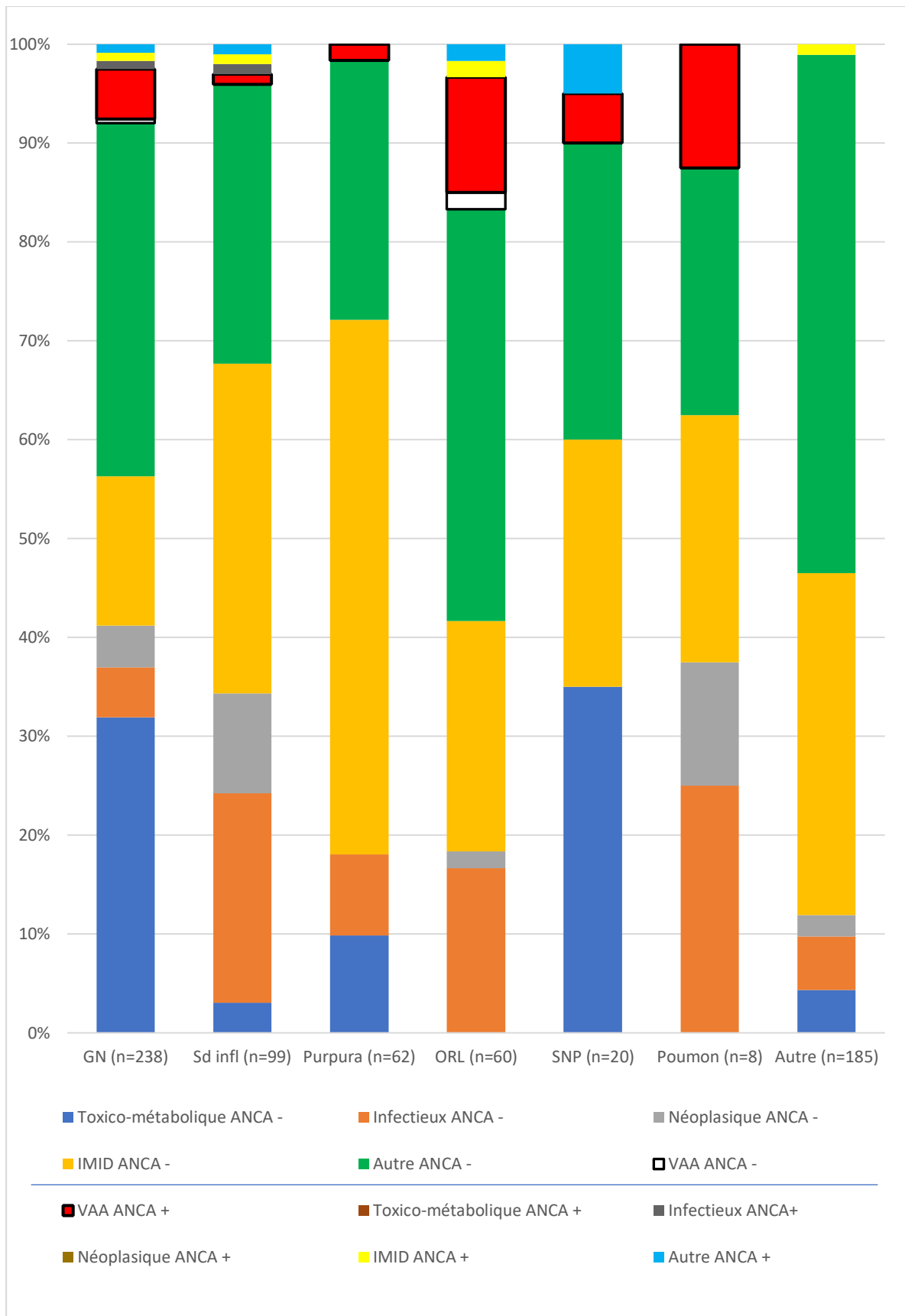




**Figure 3** : indication de la recherche d'ANCA.

### 3.2 - Diagnostic final

Nous nous sommes ensuite intéressés au diagnostic final retenu, en fonction de l'indication initiale du dosage d'ANCA. Nous avons regroupé les diagnostics en 4 grandes catégories comprenant les étiologies toxiques ou métaboliques, les maladies inflammatoires à médiation immunitaire, les néoplasies, et les étiologies infectieuses. La catégorie « autre » regroupe les diagnostics non établis, ainsi que les étiologies ne correspondant à aucune des catégories précédentes (*figure 4*).



**Figure 4 :** Diagnostic final en fonction de l'indication du dosage d'ANCA.

GN = glomérulonéphrite ; Sd infl = syndrome inflammatoire inexplicé ; IMID = maladie inflammatoire à médiation immunitaire.

Au total, 25 vascularites *de novo* ont été diagnostiquées, 16 en 2017 et 9 en 2018 dont 2 vascularites ANCA-négatives. On peut remarquer que les indications les plus performantes en terme de diagnostic de VAA sont, avec plus de 10% de recherches positives, les indications ORL et pulmonaires, puis avec une rentabilité diagnostique d'environ 5%, les indications rénales et l'atteinte du système nerveux périphérique. Une seule vascularite a été diagnostiquée dans le cadre de l'exploration d'un syndrome inflammatoire. De façon intéressante, on constate qu'aucune VAA n'a été diagnostiquée dans la catégorie « autre », regroupant les indications non recommandées par les sociétés savantes.

Par ailleurs, 14 patients (38%) avaient des ANCA sans vascularite associée. Les caractéristiques clinico-biologiques entre les patients ayant une recherche d'ANCA positive selon qu'ils avaient ou non une vascularite associée sont rapportées dans le *tableau 2*. Les faux positifs étaient majoritairement MPO+ (71%), bien que la différence n'atteigne pas le seuil de significativité (faible effectif). Dans la population ayant des ANCA anti-MPO, seulement 52% avaient une VAA avérée, tandis que cette proportion était de 75% pour les anti-PR3.

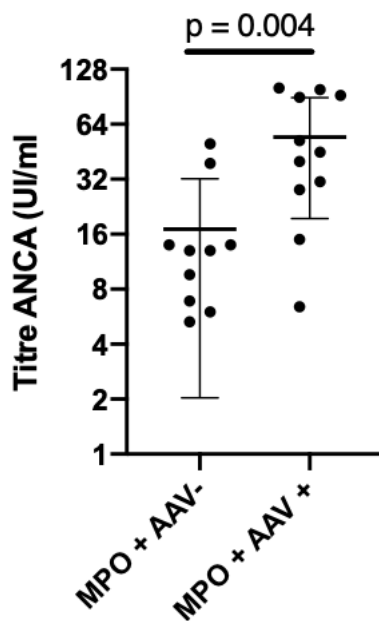
Les indications de la recherche d'ANCA étaient conformes aux recommandations pour 9 de ces patients, les 5 autres ayant été demandées pour un syndrome inflammatoire chronique inexpliqué (n=3) ou pour une autre raison (n=2).

Parmi ces patients ayant des ANCA sans vascularite, 6 avaient une autre maladie dysimmunitaire (maladie de Goodpasture, sclérodermie systémique sans vascularite associée, syndrome de Gougerot-Sjögren, pneumopathies interstitielles non spécifiques), 3 présentaient une infection (dont une aortite infectieuse), et 5 un diagnostic différentiel inclassable dans ces cadres (maladie génétique, diagnostic non encore établi). Dans ces derniers, il faut mentionner un patient faiblement positif en anti-PR3 pour qui une forte suspicion de GPA limitée existe, mais sans argument suffisant pour pouvoir l'affirmer. La présence d'ANCA peut précéder la survenue d'une VAA. Nous manquons de recul pour savoir si ce patient évoluera finalement vers une GPA limitée ou non.

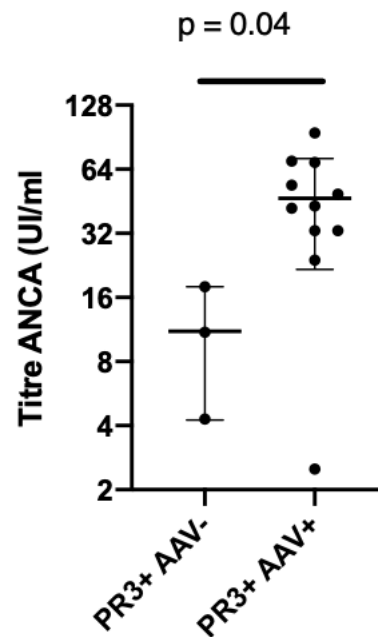
Les taux d'ANCA étaient significativement plus bas en l'absence de vascularite que dans les VAA avérées (*figure 4 et 5*).

**Tableau 2** : Comparaison entre les patients porteurs d'ANCA ayant une vascularite avérée ou non.

ANCA +	VAA + (N=23)	VAA- (N=14)	P
AGE (ANS)	70	68,5	NS
SEXE (MASCULIN)	52%	35%	NS
HEMOGLOBINE (G/DL)	10,2	11,3	NS
CREATININE (μMOL/L)	121	85	NS
PROTEINURIE /CREATININURIE (G/G)	0,75	0,48	NS
CRP (MG/L)	45	13	0,1
MPO ANCA	48% (n=11)	71% (n=10)	NS
PR3 ANCA	52% (n=12)	29% (n=4)	



**Figure 5**



**figure 6**

**Figures 5 et 6** : Taux d'ANCA entre les VAA avérées et les faux positifs pour les patients ayant des ANCA anti-MPO (figure 5) et anti-PR3 (figure 6). Les titres d'ANCA sont significativement plus bas chez les faux positifs.

### *3.3 - Performances diagnostiques*

Dans notre étude, l'ancienne stratégie, de recherche des ANCA avait une sensibilité de 100%, une spécificité de 98%, une valeur prédictive positive (VPP) de 76% et une valeur prédictive négative (VPN) de 100%.

Selon la nouvelle stratégie, la sensibilité du test était de 78%, sa spécificité de 97%, sa VPP de 44%, et sa VPN de 99%. La tendance à une moindre sensibilité avec la nouvelle méthode n'est pas statistiquement significative. Elle est vraisemblablement due au hasard, 2 vascularites ANCA négatives ayant été diagnostiquées en 2018 et aucune avec l'ancienne stratégie. Par ailleurs, ce phénomène est amplifié par le nombre moins important de vascularite diagnostiqué en 2018 (9 Vs 16).

### *3.4 - Coût du test*

Pour les calculs de coûts, l'ensemble des demandes ont été prises en compte (c'est-à-dire y compris les demandes effectuées dans le cadre du suivi, pour suspicion de rechute ou pour une suspicion de GEPA).

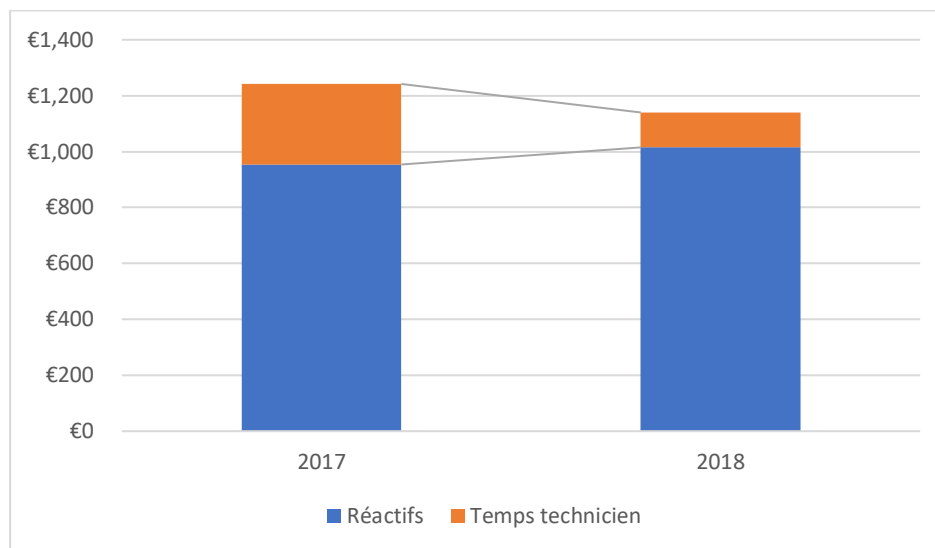
Ainsi, en considérant l'ancienne stratégie de recherche des ANCA, on obtient un **coût en réactifs** de 2,79€ en cas d'IFI négative, de 15,37€ en cas d'IFI positive ou de recherche d'ANCA en urgence (sérum dépisté directement en ELIA), et de 9,08€ dans le cas des suivis ou des suspicions de rechute. En 2017, le coût moyen par patient selon cette ancienne stratégie revenait à **9,54€ par patient en 2017**. L'application de la nouvelle stratégie de recherche d'ANCA (ELIA d'emblée et abandon du dépistage en IFI), induit un coût en réactif de 6,29€ en cas de suivi ou de suspicion de rechute (une seule spécificité antigénique étant testée dans ces situations), et à 12,58€ dans les autres cas. Le coût moyen de cette nouvelle stratégie a été de **10,15€ par patient en 2018**.

L'un des avantages de la nouvelle stratégie de dépistage étant le gain de temps, nous avons calculé le temps de technicien de laboratoire épargné par cette méthode, puis l'avons converti en coût monétaire en utilisant le salaire horaire moyen d'un technicien de laboratoire.

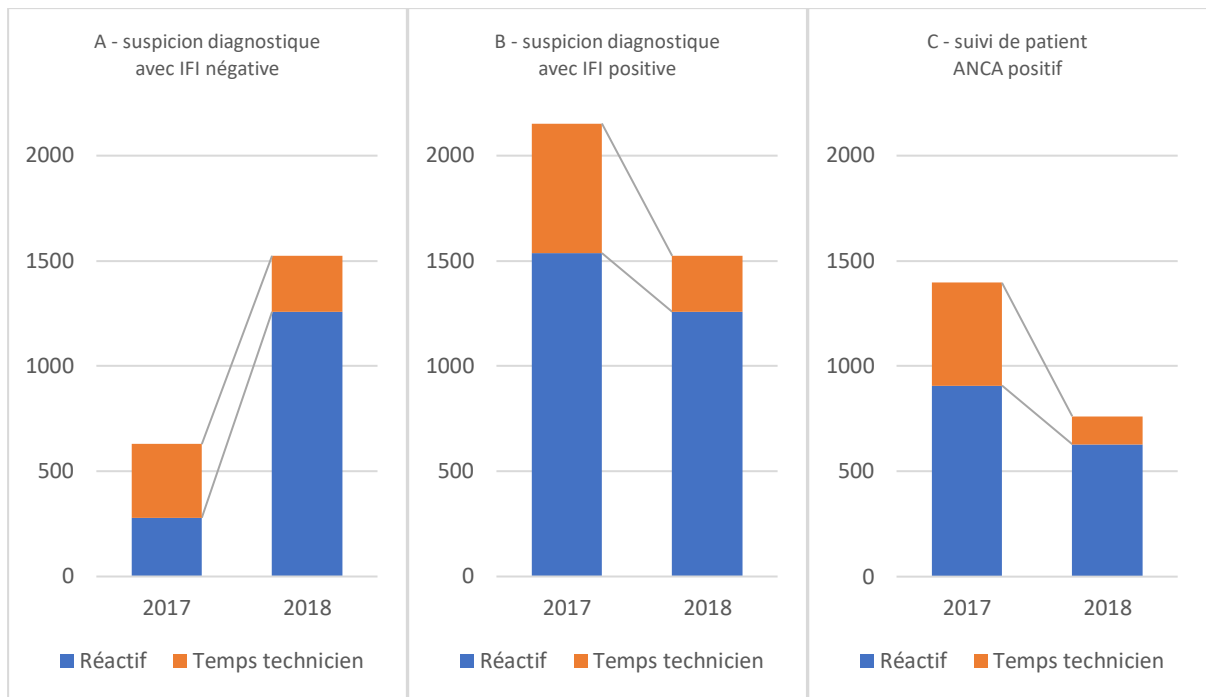
Ainsi, nous avons évalué le temps nécessaire à la réalisation d'une IFI à 3,5 minutes par échantillon, temps de lecture des lames compris, et à 1,33 minutes par échantillon le temps nécessaire à la réalisation d'un test ELIA. Ceci représente donc un temps de 4,94 minutes par patient selon l'ancienne méthode, et 2,14 minutes par patient en moyenne en 2018.

Au total, addition faite du coût des réactifs et du temps de technicien pris par les différents tests, on obtient donc un coût global pour 100 demandes de **1242€** et de **1140€** selon respectivement l'ancienne et la nouvelle stratégie de dépistage. La proportion dans le coût final entre réactif et temps technicien est représenté dans la *figure 7*.

En détaillant les structures de coût en fonction du contexte de demande (suspicion diagnostique, suivi) et du résultat initial de l'IFI (nécessitant ou non de faire un test antigène-spécifique secondairement), on voit que dans le cas où une IFI aurait été négative, la nouvelle stratégie est plus onéreuse. Dans les autres cas, la tendance s'inverse (*figure 8*).



**Figure 7** : structure des coûts observés entre ancienne (2017) et nouvelle stratégie (2018), en euros pour 100 demandes.



**Figure 8 :** analyse des structures de coûts théoriques (pour 100 demandes) entre les 2 stratégies en fonction du contexte de demande.

## 4 - DISCUSSION

### *4.1 - Recherches d'ANCA hors recommandations*

Un quart des recherches d'ANCA n'entraient pas dans les situations recommandées. Si plusieurs de ces recherches ont conduit à la détection d'ANCA anti-MPO ou anti-PR3, aucune n'a conduit à un diagnostic de VAA, ce qui paraît confirmer la pertinence de ces recommandations. Les diagnostics finalement retenus dans cette catégorie étaient majoritairement d'origine dysimmunitaire, ou non encore établis. Cela confirme la meilleure rentabilité des tests diagnostiques lorsque la probabilité pré-test est plus élevée.

Par ailleurs, devant un nombre important de demandes dans cette situation, nous avons regroupé les recherches d'ANCA faites dans le cadre d'un syndrome inflammatoire inexpliqué. Une VAA a été diagnostiquée dans ce contexte, ce qui peut faire discuter l'ajout de cette catégorie dans les indications de recherche d'ANCA. Toutefois, les patients ayant des ANCA sans vascularite associée prédominent dans cette catégorie (n=3).

### *4.2 - Quelques patients porteurs d'ANCA sans vascularite*

Dans ce travail, nous avons trouvé 14 patients (38% des patients ANCA+) ayant des ANCA en technique ELIA sans diagnostic de vascularite. Dix de ces patients avaient des anticorps anti-MPO. Ils représentaient 48% de tous les patients anti-MPO positifs (n=21). Dans une cohorte récente londonienne de 200 patients ayant des ANCA MPO, 39,5% n'avait pas de vascularite systémique. Les principaux diagnostics différentiels étaient des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des infections, des connectivites...(79). Une explication possible à ce phénomène tient aux épitopes antigéniques contre lesquelles l'anticorps est dirigé. En effet, l'équipe de Chapel-Hill a montré que quelques ANCA anti-MPO retrouvés chez des sujets sains sont dirigés contre certains épitopes précis de la myéloperoxidase et ne sont pas associés à une vascularite active (80). Dans 2 autres séries de 74 et 194 patients ayant des anticorps anti-PR3, 10 à 24% des patients n'avaient pas de vascularite, mais d'autres pathologies d'origine infectieuse, auto-immune, ou néoplasiques (81,82). Dans la première série, avec un recul de 6 ans, aucun patient n'a développé de VAA, tandis qu'un patient a développé une vascularite dans les 6 mois suivant le test positif dans la seconde.

Il faut pondérer notre nombre de patients ANCA + sans VAA par le faible recul que nous avons quant à leur suivi ultérieur, puisqu'il est possible qu'ils développent ultérieurement une



véritable VAA (81). Un patient notamment est suspect d'avoir une GPA localisée paucisymptomatique, dont le diagnostic n'est pas encore formellement posé.

Parmi ces patients, 3 avaient une infection. L'association entre ANCA et infection, notamment endocardite est bien décrite. Dans deux séries, des ANCA sont retrouvés en IFI dans 18 à 24% des cas, et en ELISA dans 8 à 14 % des cas (83,84). La présence d'ANCA y était associée à la présence de végétations notamment.

Six de ces patients avaient une autre pathologie à médiation immune (2 pneumopathies interstitielles non spécifiques, une maladie de Gougerot-Sjögren, une sclérodermie systémique, une maladie de Goodpasture, et une polychondrite atrophiante).

L'association entre ANCA (surtout de type MPO) et pneumopathie interstitielle est bien documentée. Dans une cohorte japonaise de plus de 300 patients ayant une pathologie interstitielle pulmonaire, 8,5 % avaient des ANCA MPO sans présenter de critère de vascularite. La présence d'ANCA anti-MPO y est associée à une meilleure survie et à un risque de 24% de développer une PAM dans les 5 ans (85).

Concernant la maladie de Goodpasture, il est classique de retrouver des ANCA associés aux anticorps anti-membrane basale glomérulaire, avec une fréquence rapportée de 20 à 35% (86). Ils sont principalement de type MPO.

Dans une revue récente de la littérature, il a été montré que le syndrome de Gougerot peut aussi être associé à la présence d'ANCA dans 6 à 17% en IFI, avec des tests ELISA positifs dans 2 à 4% des cas, constamment MPO (87). La présence de manifestations extra-glandulaires est plus fréquente en cas de positivité des ANCA. Quelques authentiques vascularites à ANCA anti-MPO associées au syndrome de Gougerot-Sjögren sont également décrites.

La présence d'ANCA est également rapportée dans les sclérodermies systémiques. Dans une série australienne récente de plus de 1300 patients suivis pour sclérodermie, 9% avaient des ANCA en IFI, dont ¼ positifs en ELISA (88). De façon étonnante, les ANCA étaient majoritairement PR3, ce qui mérite d'être noté. En effet et comme vu précédemment, la plupart des faux positifs ont des anticorps anti-MPO. Les sclérodermies associées à la présence d'ANCA étaient plus souvent Scl70+, plus souvent compliquées de pneumopathie interstitielle et de moins bon pronostic. D'authentiques vascularites à ANCA, essentiellement anti-MPO, peuvent également être associées aux sclérodermies (89).

#### ***4.3 - Pas de perte de performance avec la nouvelle stratégie.***

Notre étude montre une tendance à une sensibilité moindre de la nouvelle stratégie (78 Vs 100%), sans que cela soit statistiquement significatif. Toutefois, le design de l'étude n'était pas adapté à comparer ces performances, les deux stratégies étant appliquées à des populations différentes. Des études de plus grande ampleur ont déjà largement montré les

meilleures performances diagnostiques de cette nouvelle stratégie (76). La différence vue ici est probablement due au hasard, 2 VAA ANCA-négatives ayant été diagnostiquées en 2018 alors qu'aucune n'a été diagnostiquée en 2017, ce qui a fortement impacté les calculs de sensibilité. Par ailleurs, le plus faible nombre de VAA diagnostiquées en 2018 qu'en 2017 a majoré ce phénomène. Une piste pouvant expliquer la négativité des ANCA, notamment MPO, dans les vascularites est la présence de facteurs empêchant la liaison entre les ANCA du sérum des patients et l'antigène du test ELISA. En effet, plus de 25 épitopes de la MPO ont été décrits, dont une dizaine associée exclusivement aux VAA actives. L'équipe de Chapel-Hill a démontré que certains facteurs sériques comme la céruloplasmine peuvent empêcher la liaison entre l'anticorps et son épitope antigénique, à l'origine de faux négatifs avec les tests de routine (80).

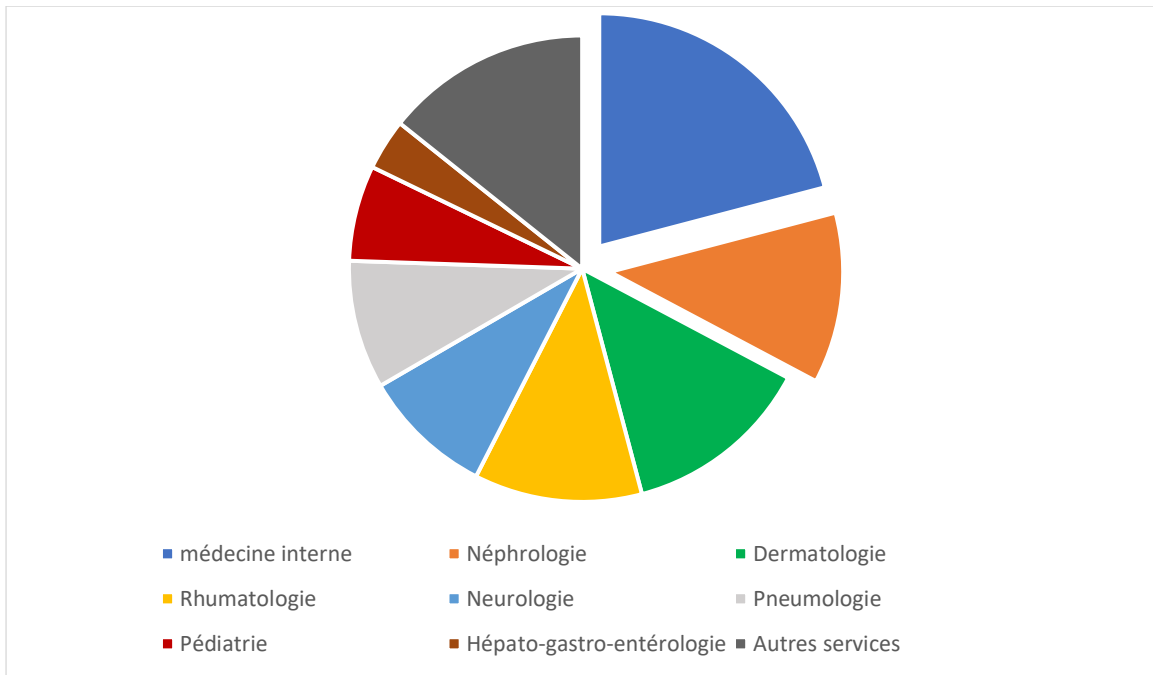
En revanche, la spécificité des deux méthodes était similaire (98 Vs 97%) dans notre étude, et conforme à ce que l'on pouvait en attendre (76).

#### *4.4 - Efficience médico-économique de la nouvelle stratégie*

Actuellement, les professionnels de santé sont plus que jamais incités à optimiser leurs prises en charge afin de réduire les coûts de santé. Il est ici intéressant de constater que malgré un coût moyen en réactif supérieur, la nouvelle stratégie de recherche d'ANCA permet de réduire le temps consacré à la réalisation des tests, ce qui se traduit par un gain économique. Cela rend au final cette stratégie « coût-efficace » en médecine interne et néphrologie, services à prévalence maximale de la maladie dans notre établissement.

En outre, la nouvelle stratégie de recherche modifie la structure des coûts. Si elle n'est pas rentable lorsqu'auparavant une IFI aurait été négative, elle le devient si l'IFI avait été positive. Cela est intéressant pour les services à forte prévalence d'anticorps antinucléaire (AAN) (qui parasitent l'IFI et déclenchent donc une recherche par ELIA) comme la rhumatologie ou la dermatologie où l'application de la nouvelle stratégie serait vraisemblablement très efficace sur le plan médico-économique. Ceci est probablement faux pour les services à faible prévalence d'AAN et où les découvertes de vascularite à ANCA sont rares (neurologie par exemple).

Par ailleurs, plus d'un quart des demandes d'ANCA faites par les services de médecine interne et de néphrologie le sont en dehors des indications recommandées. Cette proportion est probablement plus élevée encore dans les autres services demandeurs. Or la médecine interne et la néphrologie ne représentent qu'environ un tiers du volume total des demandes d'ANCA au CHU de Nantes (*figure 9*). Un meilleur ciblage des demandes semble donc nécessaire et serait vraisemblablement la source la plus efficace d'économie.



**Figure 9** : répartition du nombre de recherche d'ANCA en fonction des services.

## 5 - CONCLUSION

L'application des nouvelles recommandations de recherche d'ANCA aux demandes émanant de services à haut prévalence de vascularite associée aux ANCA (médecine interne et néphrologie) montre des performances identiques en terme de spécificité, avec une tendance à une moindre sensibilité vraisemblablement due au hasard.

Les faux positifs sont majoritairement de type MPO comme l'on pouvait s'y attendre. Les pathologies associées aux faux positifs étaient majoritairement de nature dysimmunitaires et infectieuses.

Nous avons pu démontrer que ces nouvelles recommandations sont « coût-efficaces » pour les services de médecine interne et néphrologie, en épargnant du temps de technicien de laboratoire. Néanmoins l'analyse des structures de coût montre que le rapport coût-efficacité de ces nouvelles recommandations dépend largement de l'épidémiologie du service demandeur en termes de prévalence des vascularites à ANCA et de patients porteurs de facteurs anti-nucléaires, altérant les performances diagnostiques et l'efficacité d'une stratégie basée sur un dépistage par IFI. L'extension de cette nouvelle stratégie de recherche d'ANCA aux services à faible prévalence nécessiterait d'évaluer au préalable, service par service, ces caractéristiques.

Un nombre non négligeable de recherches d'ANCA sont encore faites en dehors des indications validées, dont nos résultats confirment la pertinence. L'amélioration des pratiques de prescription représente vraisemblablement la principale source potentielle d'amélioration de l'efficacité des recherches d'ANCA.

## 6 - BIBLIOGRAPHIE

1. Dickson WEC. Polyarteritis acuta nodosa and periarteritis nodosa. *J Pathol Bacteriol.* 1 janv 1908;12(1):31-57.
2. Matteson EL. History of vasculitis: The life and work of Adolf Kussmaul. *Cleve Clin J Med.* 1 nov 2012;79(Suppl\_3):S54-6.
3. Chung SA, Seo P. Microscopic Polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* août 2010;36(3):545-58.
4. Le site du GFEV - Groupe Français d'Etude des Vascularites [Internet]. Site du GFEV - Centre de Référence des Vascularites Nécrosantes Systémiques. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.vascularites.org/>
5. Wohlwill F. Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa. *Virchows Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.* 1 sept 1923;246(1):377-411.
6. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arterien systems und der Nieren. *Beitr Zur Pathol.* 1 janv 1939;158(1):127-43.
7. Churg J, Strauss L. Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. *Am J Pathol.* avr 1951;27(2):277-301.
8. Godeau P, Guillevin L, Bletry O, Wechsler B. [Periarteritis nodosa associated with hepatitis B virus. 42 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med.* 11 avr 1981;10(16):1289-92.
9. Zeek PM. Periarteritis Nodosa: A Critical Review. *Am J Clin Pathol.* 1 août 1952;22(8):777-90.
10. Fauci ASMD, Haynes BFMD, Katz PMD. The Spectrum of Vasculitis: Clinical, Pathologic, Immunologic, and Therapeutic Considerations. *Ann Intern Med.* nov 1978;660-76.
11. Hunder Gene G., Arend William P., Bloch Daniel A., Calabrese Leonard H., Fauci Anthony S., Fries James F., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Introduction. *Arthritis Rheum.* 17 août 1990;33(8):1065-7.
12. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1 août 1990;33(8):1088-93.
13. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1 août 1990;33(8):1101-7.
14. Masi Alfonse T., Hunder Gene G., Lie J. T., Michel Beat A., Bloch Daniel A., Arend William P., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 17 août 1990;33(8):1094-100.
15. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1 févr 1994;37(2):187-92.

16. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1 janv 2013;65(1):1-11.
17. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, 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.* 11 août 2006;66(2):222-7.
18. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 1 févr 2000;43(2):414-9.
19. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody–Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota. *Arthritis Rheumatol.* 1 déc 2017;69(12):2338-50.
20. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. 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 Care Res.* 15 févr 2004;51(1):92-9.
21. Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, Shaunak R, Mahr A, Hubbard RB, et al. Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology.* 1 sept 2016;55(9):1656-63.
22. Watts R, Gonzalez-Gay M, Lane S, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott D. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* févr 2001;60(2):170-2.
23. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* août 2010;36(3):447-61.
24. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Guern VL, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French vasculitis study group database. *Arthritis Rheum.* 1 févr 2010;62(2):616-26.
25. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM Int J Med.* 1 févr 2005;98(2):97-111.
26. Hoffman GS. Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med.* 15 mars 1992;116(6):488.
27. Almouhawi HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener’s granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 1 août 2013;42(7):507-16.
28. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* 2016;5(2):61-9.
29. Cordier J-F, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot J-M. Pulmonary Wegener’s Granulomatosis: A Clinical and Imaging Study of 77 Cases. *Chest.* 1 avr 1990;97(4):906-12.
30. Renaudineau Y, Le Meur Y. Renal Involvement in Wegener’s Granulomatosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 oct 2008;35(1):22-9.

31. Holle JU, Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: *Curr Opin Rheumatol.* janv 2011;23(1):7-11.
32. Marzano AV, Raimondo MG, Berti E, Meroni PL, Ingegnoli F. Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 déc 2017;53(3):428-38.
33. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* mars 2005;84(2):115-28.
34. Talarico R, Barsotti S, Elefante E, Baldini C, Tani C, Mosca M. Systemic vasculitis and the lung: *Curr Opin Rheumatol.* janv 2017;29(1):45-50.
35. De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, Le Quellec A, Maurier F, Solans R, et al. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: clinical–radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology.* 1 mars 2015;54(3):424-32.
36. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Eur Respir J.* 1 nov 2016;48(5):1429-41.
37. Dennert RM, Paassen P van, Schalla S, Kuznetsova T, Alzand BS, Staessen JA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 1 févr 2010;62(2):627-34.
38. André R, Cottin V, Saraux J-L, Blaison G, Bienvenu B, Cathebras P, et al. Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* sept 2017;16(9):963-9.
39. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2013;72(6):1011-7.
40. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 1 janv 2017;16(1):1-9.
41. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL. The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine (Baltimore).* janv 2011;90(1):19.
42. Flossmann O, Berden A, Groot K de, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2011;70(3):488-94.
43. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 1 juin 2013;43:60-9.
44. Haute Autorité de Santé - ALD n°21 - Vascularites nécrosantes systémiques [Internet]. [cité

18 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_608145/fr/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_608145/fr/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques)

45. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* sept 2016;75(9):1583-94.
46. Baggenstoss ArH. THE EFFECT OF CORTISONE ON THE LESIONS OF PERIARTERITIS NODOSA. *31 août 1950*;23.
47. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: A prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1 oct 1998;41(10):1835-44.
48. de Groot K. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 19 mai 2009;150(10):670.
49. Fauci ASMD, Haynes BFMD, Katz PMD, Wolff SMMD. Wegener's Granulomatosis: Prospective Clinical and Therapeutic Experience With 85 Patients for 21 Years. [Review]. *Ann Intern Med.* janv 1983;98(1):76-85.
50. Guillevin L, Cordier J-F, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, 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.* 1 déc 1997;40(12):2187-98.
51. Groot K de, Adu D, Savage COS. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant.* 1 oct 2001;16(10):2018-27.
52. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Mouthon L, Guern VL, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Care Res.* 15 mai 2007;57(4):686-93.
53. Stone JH, Seo P, Hoffman GS, Clair EWS, Webber L, Mieras K, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;12.
54. Jones RB, Luqmani R, Savage CO, van Paassen P, Westman K. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;10.
55. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab Versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1 avr 2015;26(4):976-85.
56. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry M-J, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2016;75(2):396-401.
57. Faurchou M, Westman K, Rasmussen N, Groot K de, Flossmann O, Höglund P, et al. Brief Report: Long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody–



associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3472-7.

58. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2019;78(3):399-405.

59. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med.* 3 juill 2003;349(1):36-44.

60. Pagnoux C, Hamidou MA, Ducroix J-P, Papo T, Khellaf M, Vinzio S, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;14.

61. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, Groot K de, Harper L, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 1 déc 2010;304(21):2381-8.

62. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):1771-80.

63. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial | *Trials* | Full Text [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: [https://trialsjournal-biomedcentral-com.gate2.inist.fr/articles/10.1186/s13063-017-1857-z](https://trialsjournal.biomedcentral-com.gate2.inist.fr/articles/10.1186/s13063-017-1857-z)

64. Frohnert PP, Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med.* 1 juill 1967;43(1):8-14.

65. Jardel S, Puéchal X, Le Quellec A, Pagnoux C, Hamidou M, Maurier F, et al. Mortality in systemic necrotizing vasculitides: A retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry. *Autoimmun Rev.* 1 juill 2018;17(7):653-9.

66. Lesavre P. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies Antigen Specificity. *Am J Kidney Dis.* 1 août 1991;18(2):159-63.

67. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ.* 28 août 1982;285(6342):606-606.

68. Van Der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, Van Der Giessen M, Rasmussen N, Wiik A, et al. AUTOANTIBODIES AGAINST NEUTROPHILS AND MONOCYTES: TOOL FOR DIAGNOSIS AND MARKER OF DISEASE ACTIVITY IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS. *The Lancet.* 23 févr 1985;325(8426):425-9.

69. Falk RJ, Jennette JC. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies with Specificity for Myeloperoxidase in Patients with Systemic Vasculitis and Idiopathic Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 23 juin 1988;318(25):1651-7.

70. Goldschmeding R, Schoot CE van der, Huinink D ten B, Hack CE, Ende ME van den, Kallenberg CG, et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. [Internet]. 1989 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/114335/pdf>

71. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase [see comments]. *Blood*. 1 nov 1989;74(6):1888-93.
72. Lüdemann J, Utecht B, Gross WL. Detection and quantitation of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis by ELISA using affinity-purified antigen. *J Immunol Methods*. 10 nov 1988;114(1):167-74.
73. Rasmussen N, Sjölin C, Isaksson B, Bygren P, Wieslander J. An ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). *J Immunol Methods*. 20 févr 1990;127(1):139-45.
74. Cohen Tervaert JW, Damoiseaux J. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: how are they detected and what is their use for diagnosis, classification and follow-up? *Clin Rev Allergy Immunol*. déc 2012;43(3):211-9.
75. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. avr 1999;111(4):507-13.
76. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, Paassen P van, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis*. 1 avr 2017;76(4):647-53.
77. Csernok E, Damoiseaux J, Rasmussen N, Hellmich B, van Paassen P, Vermeersch P, et al. Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). *Autoimmun Rev*. juill 2016;15(7):736-41.
78. Bossuyt X, Tervaert J-WC, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. nov 2017;13(11):683.
79. Antonelou M, Perea Ortega L, Harvey J, Salama AD. Anti-myeloperoxidase antibody positivity in patients without primary systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 14 févr 2019;
80. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest*. 1 avr 2013;123(4):1773-83.
81. McAdoo SP, Hall A, Levy J, Salama AD, Pusey CD. Proteinase-3 antineutrophil cytoplasm antibody positivity in patients without primary systemic vasculitis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. oct 2012;18(7):336-40.
82. Knight A, Ekbom A, Brandt L, Askling J. What is the significance in routine care of c-ANCA/PR3-ANCA in the absence of systemic vasculitis? A case series. *Clin Exp Rheumatol*. juin 2008;26(3 Suppl 49):S53-56.
83. Langlois V, Lesourd A, Girszyn N, Ménard J-F, Levesque H, Caron F, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated With Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 22 janv 2016 [cité 28 févr 2019];95(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998285/>
84. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, et al. Brief Report: Prevalence

of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Infective Endocarditis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1672-7.

85. Hozumi H, Oyama Y, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, et al. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS ONE* [Internet]. 21 juin 2018 [cité 2 mars 2019];13(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013167/>

86. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* 1 févr 2014;48-49:108-12.

87. Guellec D, Cornec-Le Gall E, Groh M, Hachulla E, Karras A, Charles P, et al. ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjögren's syndrome: Detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 1 août 2015;14(8):742-50.

88. Moxey J, Huq M, Proudman S, Sahhar J, Ngian G-S, Walker J, et al. Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 [cité 2 mars 2019];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6376778/>

89. Quéméneur T, Mouthon L, Cacoub P, Meyer O, Michon-Pasturel U, Vanhille P, et al. Systemic Vasculitis During the Course of Systemic Sclerosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1 janv 2013 [cité 24 mars 2019];92(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370746/>

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)



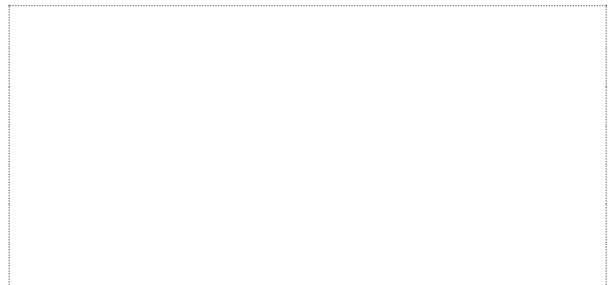
Pr Mohamed HAMIDOU

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)



Dr Antoine NEEL

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : LACOU

PRENOM : Mathieu

**Titre de Thèse : Consensus 2017 sur la recherche d'ANCA : analyse de sa mise en œuvre dans les services de médecine interne et néphrologie.**

---

### RESUME (10 lignes)

Analyse de l'impact des nouvelles recommandations 2017 de recherche d'ANCA (arrêt de l'immunofluorescence indirecte, test antigène spécifique en première intention) pour les services de néphrologie et médecine interne.

Plus d'un quart des recherches d'ANCA étaient faites hors cadres recommandés. Aucune vascularite n'a été diagnostiquée dans ces situations. 14 (38%) patients avaient des ANCA sans vascularite associée. Ils avaient majoritairement des pathologies dysimmunitaires ou infectieuses. Les performances des deux stratégies étaient similaires. La nouvelle stratégie de recherche d'ANCA est « coût-efficace » pour les services sus-cités, via le temps technicien qu'elle permet d'épargner. L'amélioration de l'efficacité des recherches d'ANCA nécessite l'amélioration des pratiques de prescription.

---

### MOTS-CLES

ANCA, vascularite associée aux ANCA, ELISA, immunofluorescence indirecte, anti-MPO, anti-PR3.