

ANCA en urgence : évaluation de la stratégie de recherche

Alain Chevailler

Laboratoire d'Immunologie et d'Allergologie
Département d'Hématologie et d'Immunologie
PBH IBS
CHU Angers

Pour **Pierre-Antoine Deguigne, Caroline Poli (Immunologie), Jean-François Subra, Jean-François Augusto (Néphrologie)**
CHU Angers



Vascularites associées aux ANCA (AAV)

- Succès de l'immunologie clinique
 - vascularite : diagnostic difficile, au début
 - faible prévalence
 - formes incomplètes
 - dialogue clinicien / pathologiste / biologiste
 - préserver le pronostic vital et fonctionnel :
 - diagnostic précoce → **sensibilité**
 - au prix d'un traitement toxique :
 - diagnostic sûr → **spécificité**
 - **Urgence : avant anatomopathologie**
 - **HIA**
 - **GMRP**

Stratégie diagnostique

- **ANCA :**

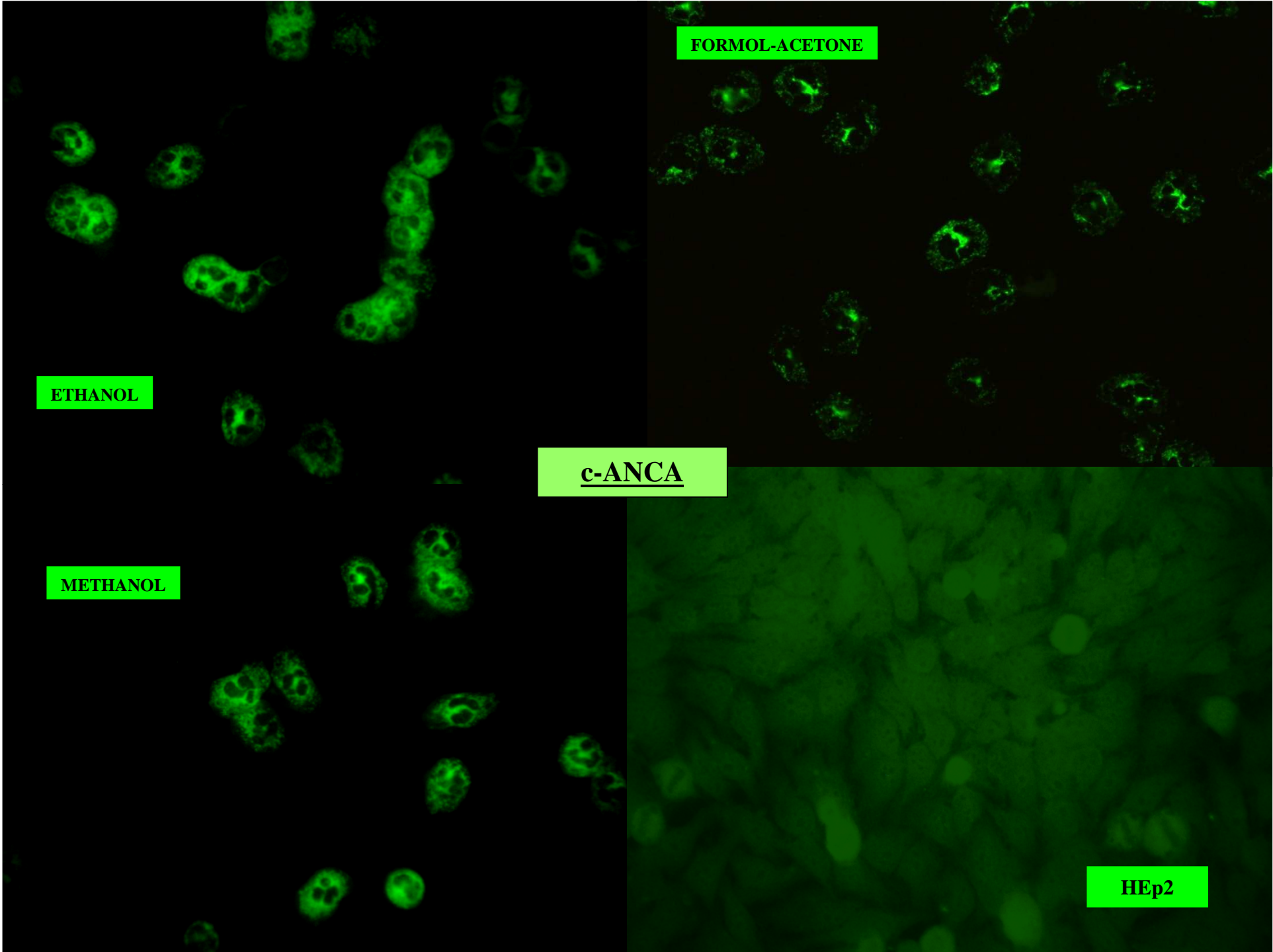
- Séries
- IFI : au moins 2 fixateurs
 - Éthanol
 - Formol
 - +/- méthanol
- Spécificités : tests en phase solide
 - MPO
 - PR3
- ANCA + = positivité en IFI + test en phase solide (dot, ELISA, ALBIA)

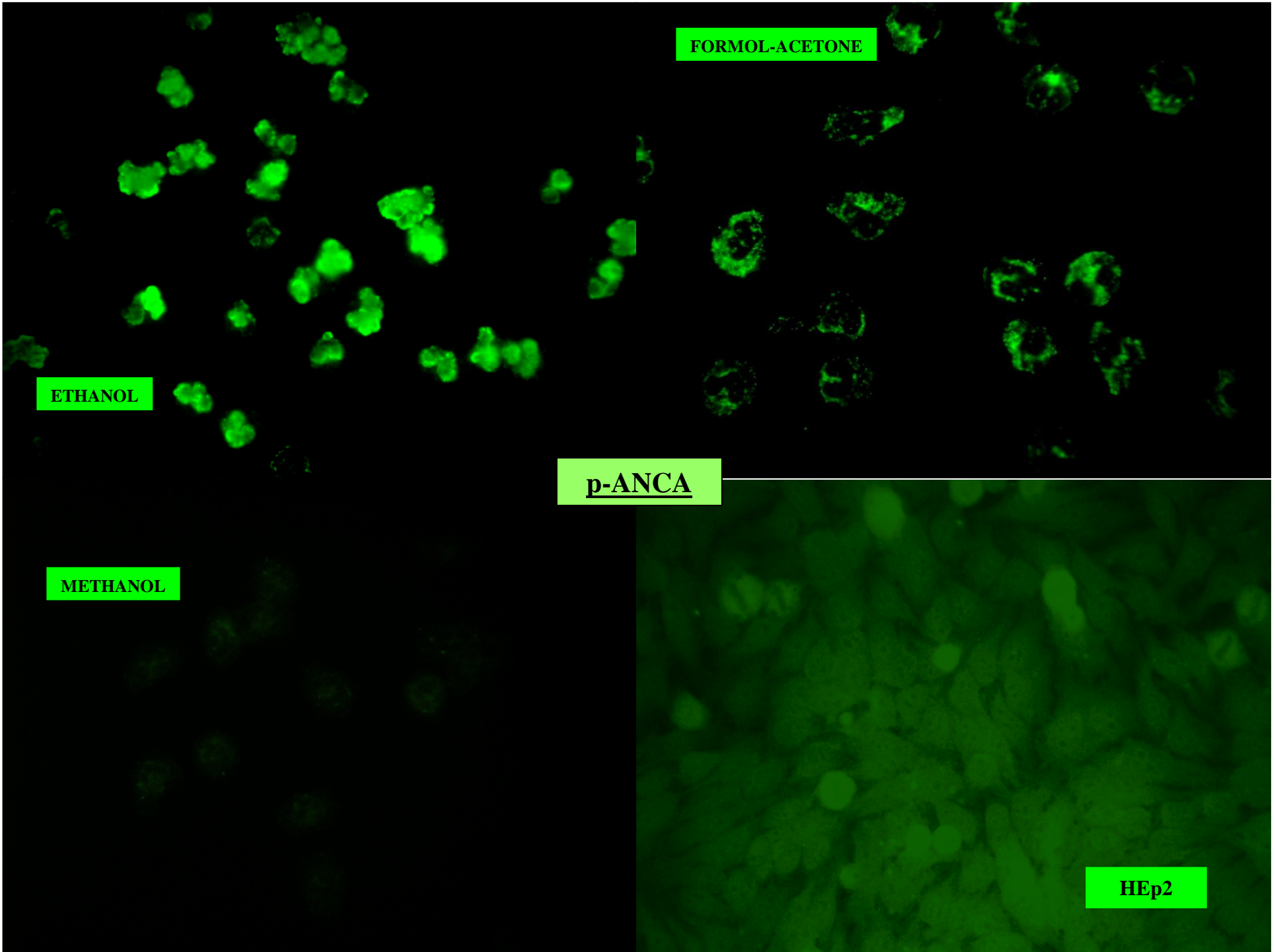
- **En urgence :**

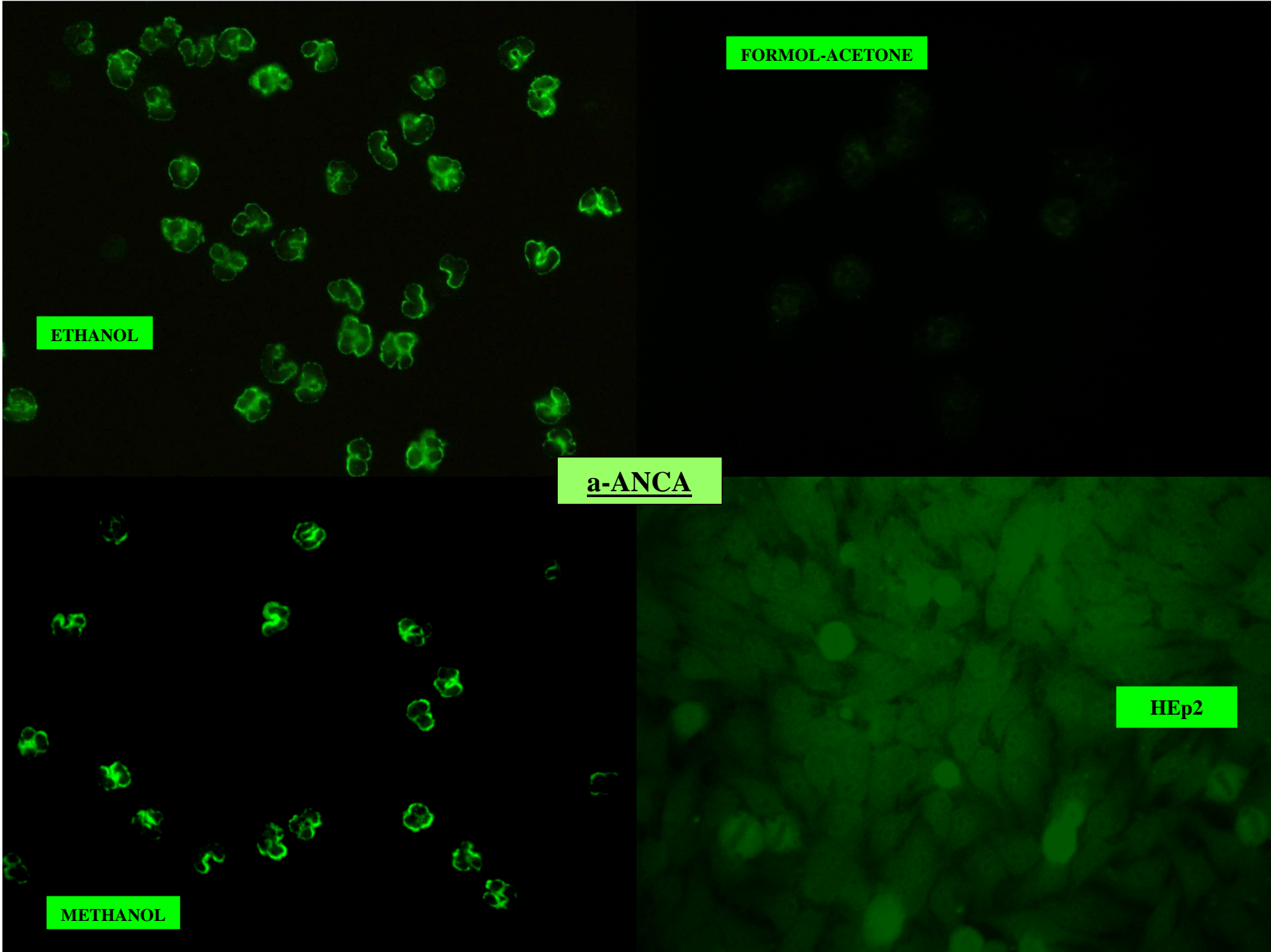
- Suspicion AAV \Rightarrow appel
- IFI :
 - ANCA
 - MBG
- Test unitaire :
 - Dot (MPO, PR3, MBG)
 - ALBIA (MPO, PR3, MBG)



- IFI : lames (Euroimmun®)
 - 4 substrats
 - PNN éthanol
 - PNN formol
 - PNN méthanol
 - HEp-2
- Immunodot (DTek®)
 - PR3, MPO, MBG
- ELISA : ANCAprofil, 6 spécificités (Euroimmun®)
 - PR3, MPO, EL, LF, CG, BPI
- EliA (ThermoFisher®)
 - PR3
 - MPO
- ALBIA (Bioplex 2200, Biorad®)
 - PR3, MPO, MBG



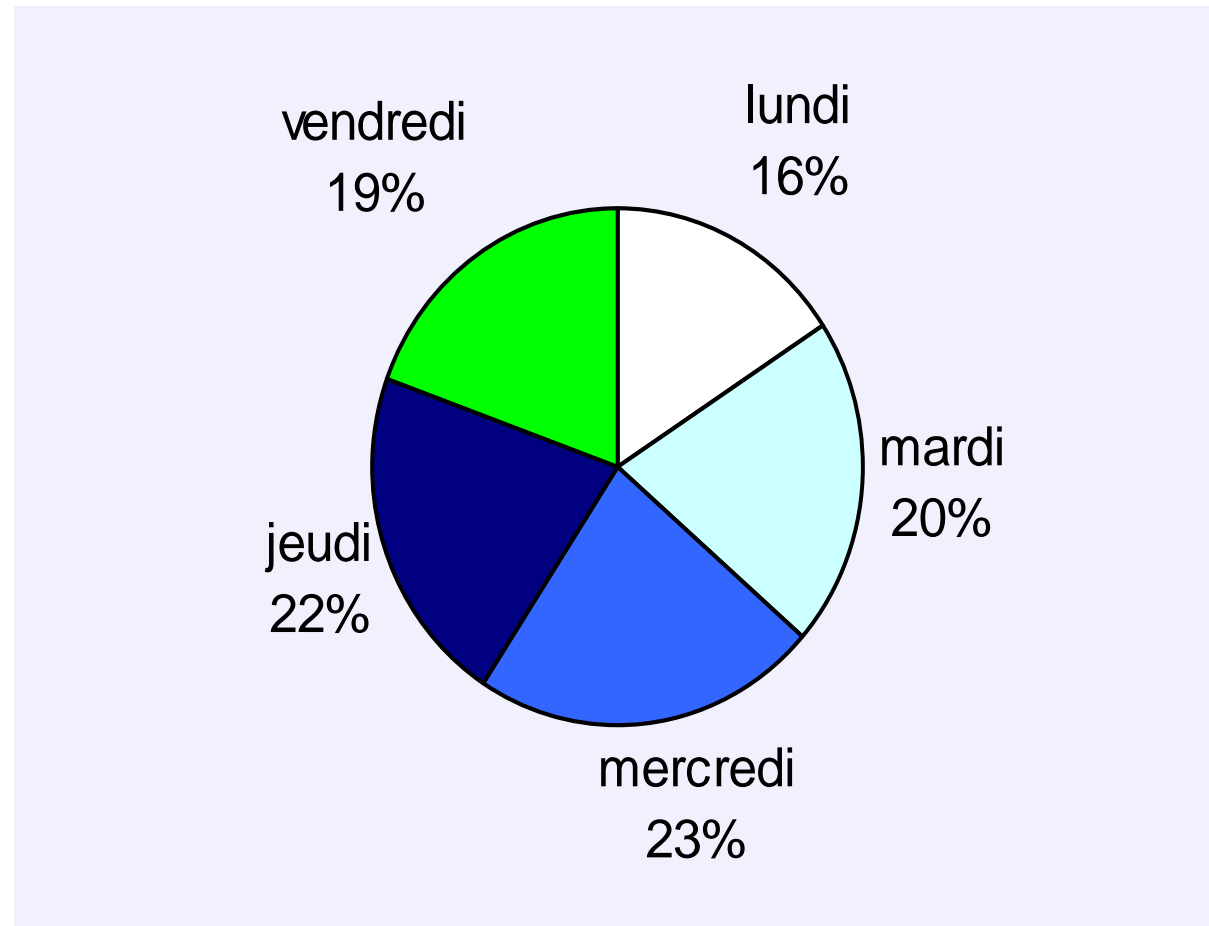




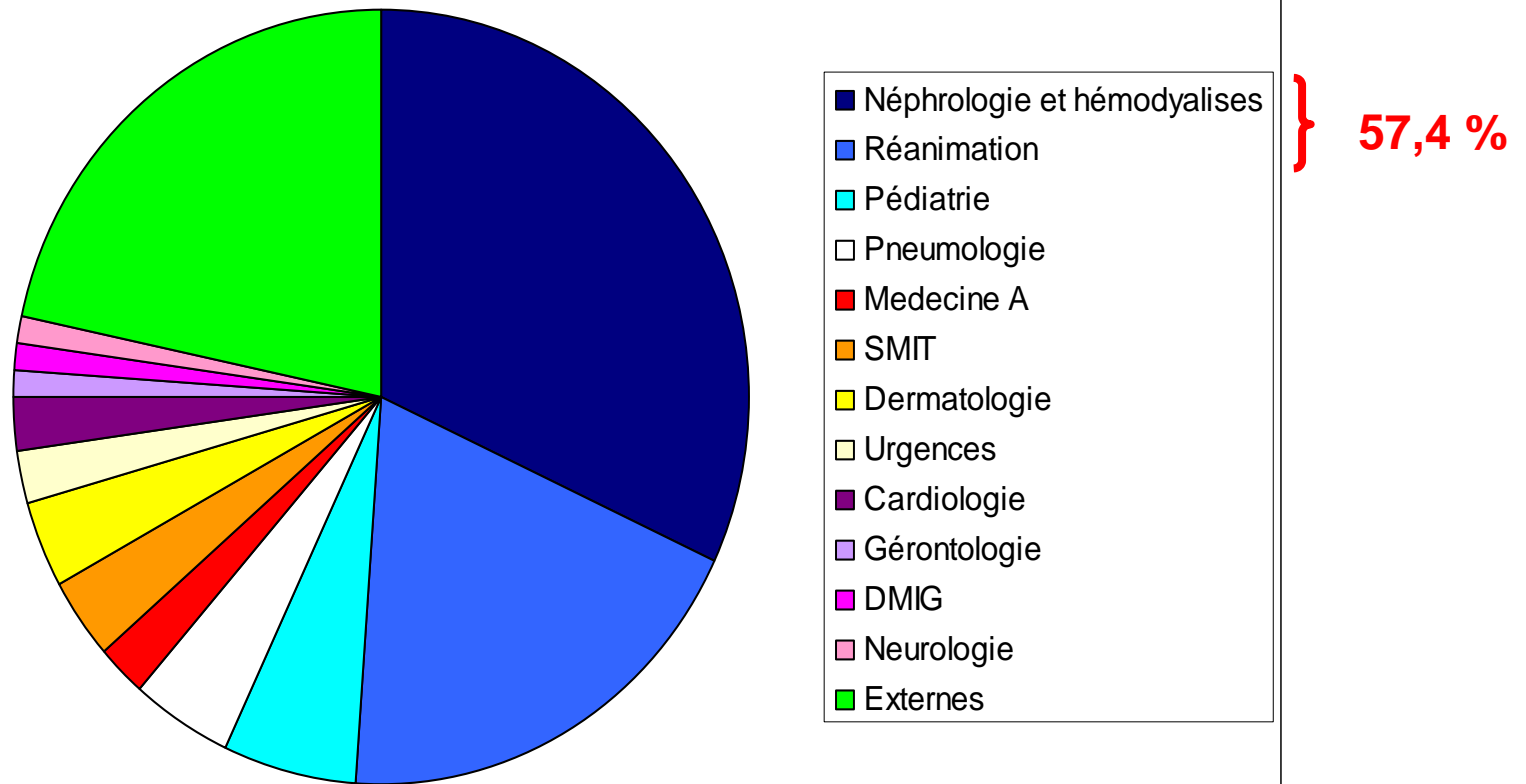
Résultats

- Janvier 2005 – décembre 2012
- ANCA : 11147 demandes
- Dont 114 urgents : **1 %**

Jours des demandes d'ANCA en urgence



Répartition des demandes par services



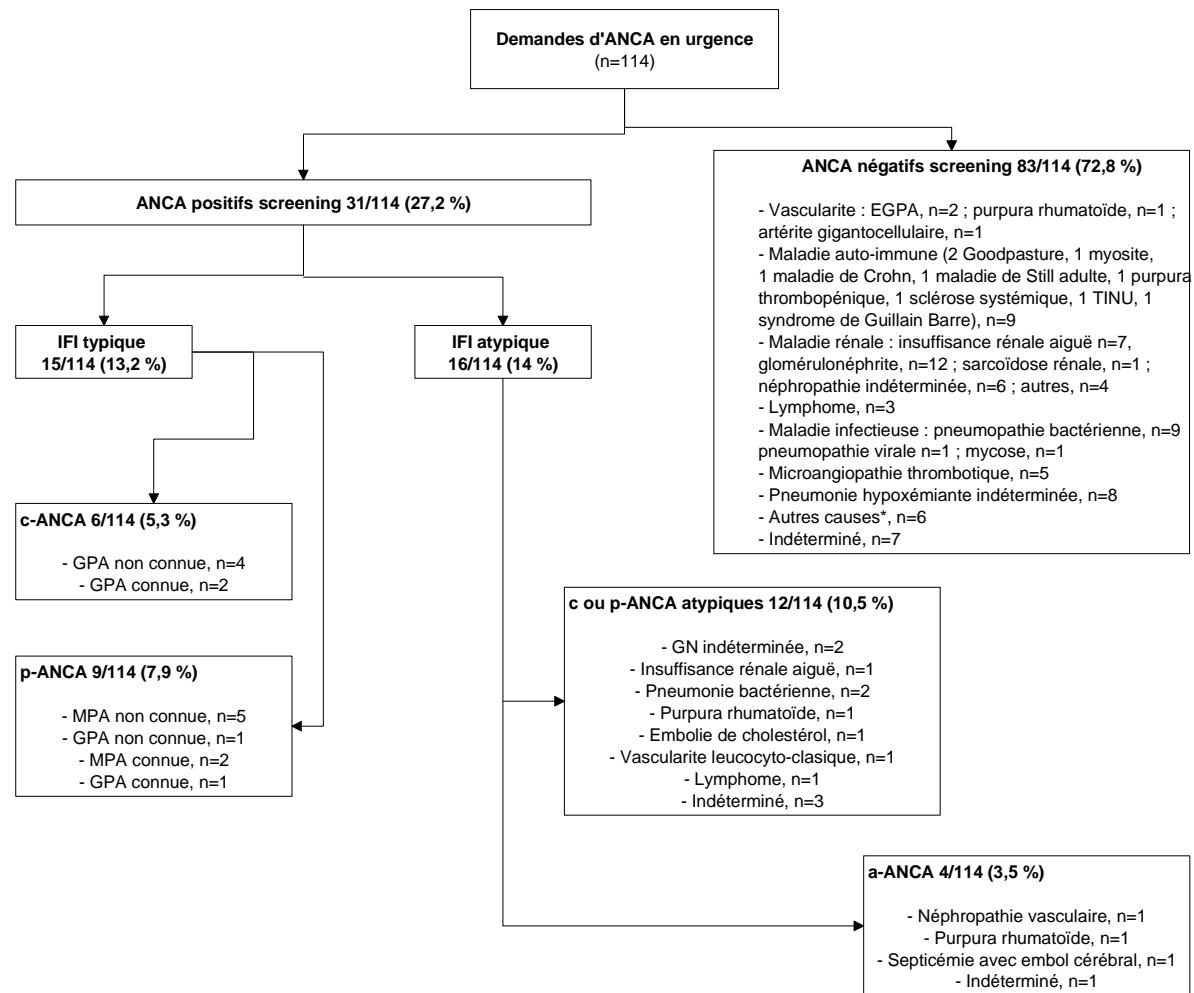
Délai moyen : 1,5 jour

Tableau I - Données clinicobiologiques de la population étudiée

	Cohorte globale (n = 114)	Patients non AAV (n = 96)	Patients AAV (n=18)
Age (années)	56,9 ± 25	55,6 ± 26	63,9 ± 14
Sexe (homme/femme)	72/42	58/38	14/4
Signes cliniques, n (%)			
Fièvre	39 (34,2)	33 (34,4)	6 (33,4)
Atteinte rénale	84 (73,7)	69 (71,9)	15 (83,3)
Hypertension	39 (34,2)	32 (33,3)	7 (38,9)
IRA	61 (53,5)	53 (55,2)	8 (44,4)
Protéinurie	75 (65,8)	62 (64,6)	13 (72,2)
Hématurie	57 (50)	47 (49)	10 (55,6)
Atteinte respiratoire	49 (43)	38 (39,6)	11 (61,1)
Dyspnée	41 (36)	33 (34,4)	8 (44,4)
Hémoptysie	14 (12,3)	11 (11,5)	3 (16,7)
Arthrite	15 (13,2)	10 (10,4)	5 (27,8)
Purpura	20 (17,5)	17 (17,7)	3 (16,7)
Sinusite	6 (5,3)	2 (2,1)	4 (22,2)**
Péri/myocardite	5 (4,4)	4 (4,2)	1 (5,6)
Signes biologiques, n (%)			
Syndrome inflam	93 (81,6)	75 (78,1)	18 (100)
Anémie	88 (77,2)	73 (76)	15 (83,3)
Hyperéosinophilie	9 (7,9)	7 (7,3)	2 (11,1)
AAN*	28 (24,6)	22 (22,9)	6 (33,3)

*AAN = anticorps antinucléaires, titre > 1/200

**p<0,005



Epilepsie, n=1 ; choc cardiogénique, n=1 ; pancréatite, n=1 ; cancer du poumon, n=1 ; état de mal épileptique, n=1 ; hémosidérose pulmonaire, n=1
 EGPA : Granulomatose éosinophile avec polyangéite
 GN : Glomérulonéphrite
 GPA : Granulomatose avec polyangéite
 MPA : Micropolyangéite
 MAT : Microangiopathie thrombotique
 TINU : Néphropathie tubulo-interstitielle et uvéite

Résumé

- 12 nouveaux cas d'AAV
 - 5 MPA ANCA +
 - 5 GPA ANCA +
 - 2 EGPA ANCA -
- 83 patients ANCA –
 - que 2 IS + CS (EGPA)
- 10 AAV ANCA +
 - 6 PBR + 24 h
 - 4 PBR non contributive
- Nouvelles AAV (31)
 - Se : 83,3%
 - Sp : 83,5%
- Avec IFI typiques (15)
 - Se : 82,3%
 - Sp : 100 %

ANCA en urgence



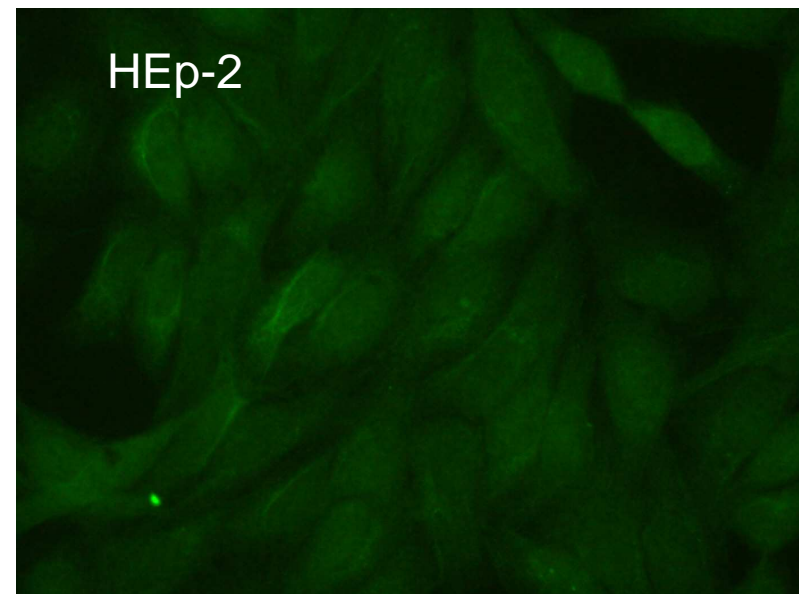
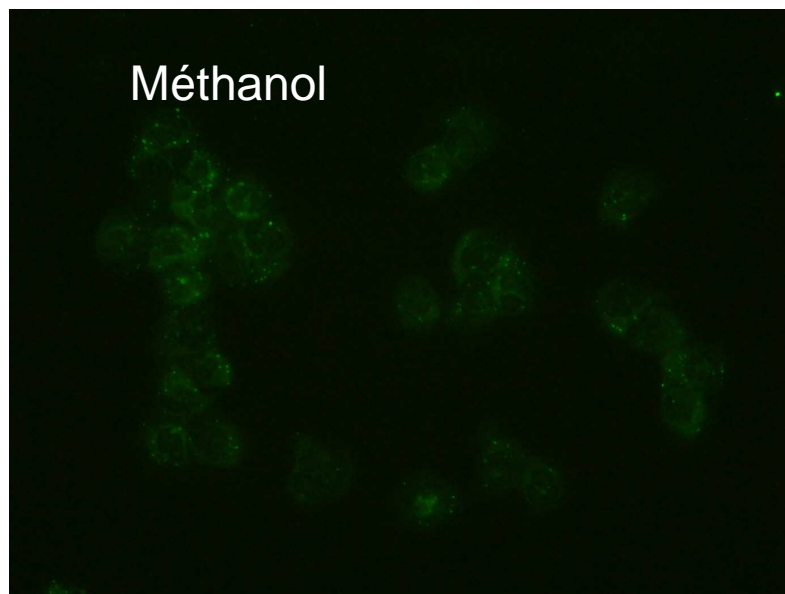
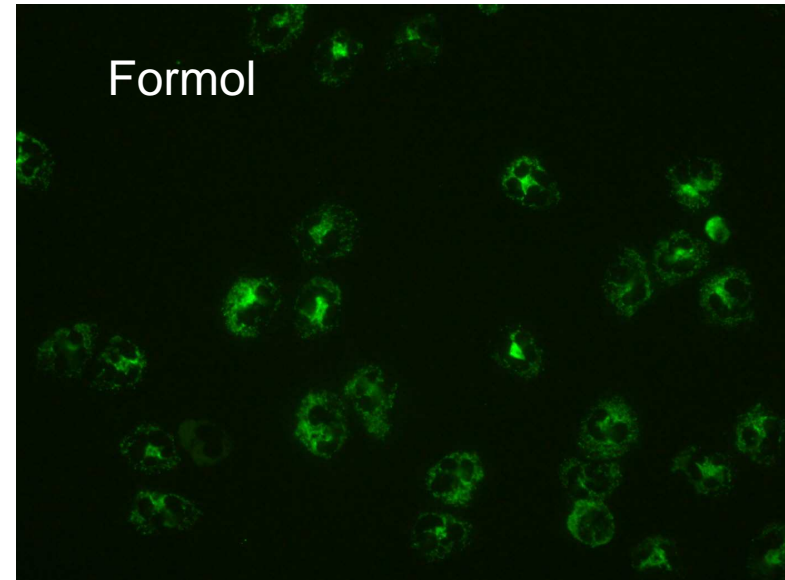
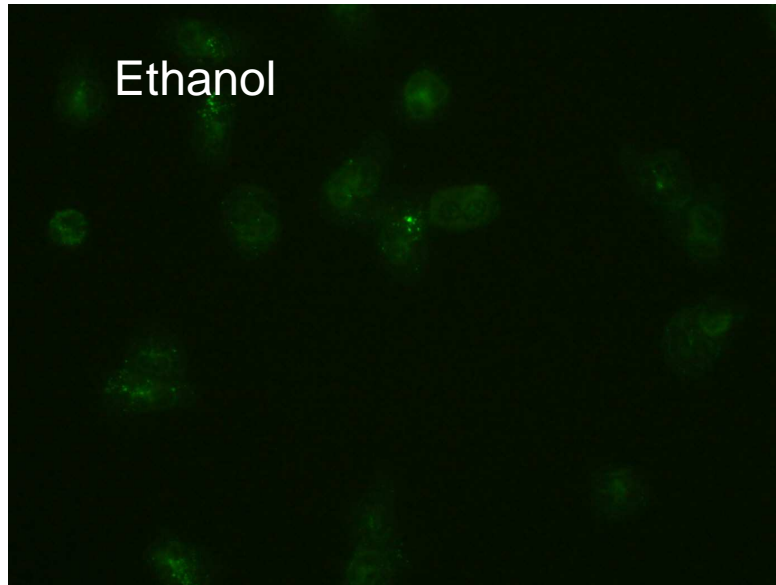
Histoire de la maladie

- ♀, Thérèse G...
- DN : 24/03/1940
- CH Laval ⇒ CHU Angers néphro :
 - **IRA**
- antécédents :
 - 2008 : coarctation aorte, refus intervention,
 - ⇒ HTA sévère
 - diabète de type 2 insulinorequérant
 - hypothyroïdie subsituée
 - **PR sous corticoïdes et MTX** (↕ 3 semaines)
 - ⇒ insuffisance surrénalienne
 - hystérectomie
 - adénoïdectomie
- traitement :
 - Bisoprolol 10 : 1-0-0
 - Eupressyl 60 : 1-0-1
 - Hydrocortisone 10 : 2-1-0
 - Inexium 20 : 0-0-1
 - Lasilix 40 : 2-1-0
 - Levothyrox 125µg : 1-0-0
 - Loxen LP 50 : 1-0-1
 - Tahor 10 : 0-0-1
 - Levimir 6 UI matin
 - Novorapid 4 UI x3
- **09/12/2013 : CH Mayenne**
 - AEG, Hb 9 g/dL normochrome, normocytaire
 - Sang dans selles ⇒ FOGD demandé
 - Myélogramme : ni plasmocytose, ni K
 - ↕ MTX
 - 3 CGR + EPO
 - créatininémie **274 µmol/L** (septembre 2013 : **90**)
 - Pu : 1g/24h
 - Échographie : obstacle = 0
 - Angio IRM : non lisible
 - ⇒ OMI, + 8 kg
- **26/12/2013 : CH Laval**
 - ↕ ramipril
 - ↑ lasilix
- **27/12/2013 : CHU Angers, néphrologie**

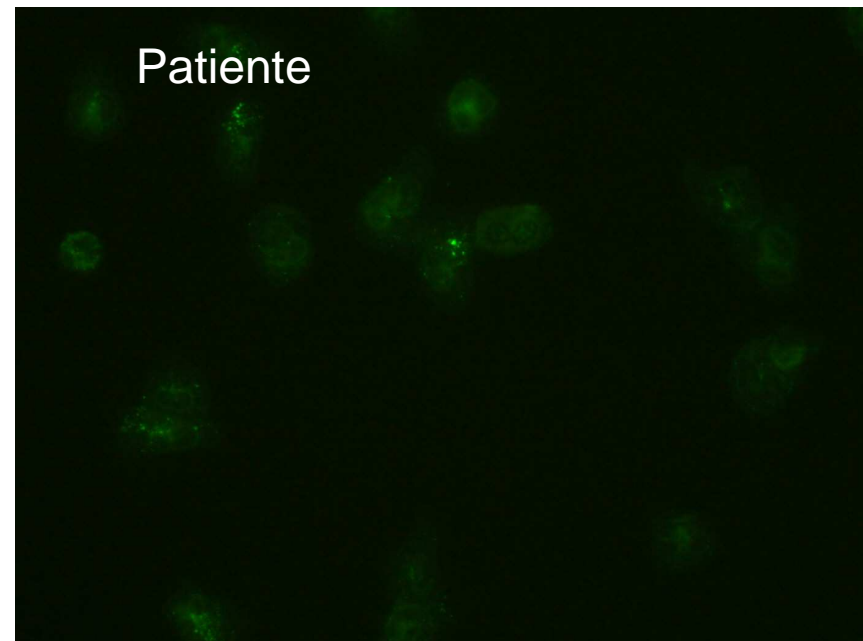
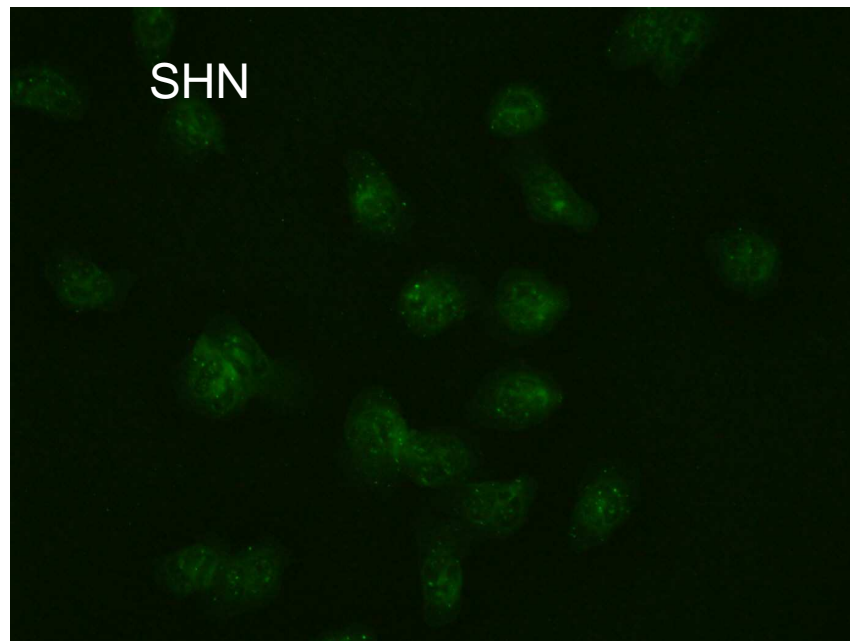
Examen d'entrée

- **Clinique :**
 - 72 kg, 36,6°C, 19,6/6,9; 71/mn
 - Souffle systolique de coarctation
 - **OMI** (genou, godet)
 - Ni TJ, ni RHJ
 - PR : non évolutive
 - **Purpura avant-bras**
- **Échographie :**
 - Idem : pas d'obstacle, 10,6 cm
- **Biologie :**
 - CRP : 74 mg/L (< 5)
 - Créatininémie : **437 µmol/L**
 - Albumine : 22 g/L (protides : 78)
 - Pu : 1,2 g/L
 - Hu
 - Hb : 8,5
- **Synthèse :**
 - AEG
 - GNRP
 - Purpura
 - Anémie
- **Immunologie : 30/12/2013**
 - IES :
 - Renforcement gamma rapide
 - Déséquilibre IgG lambda
 - IgG : 1840 674-1253 mg/dL
 - IgA : 259 79-258 mg/dL
 - IgM : 422 58-170 mg/dL
 - Marqueurs PR :
 - FR : 140 UI/mL (< 15)
 - ACPA : > 300 U/mL (< 3)
 - **ANCA :**
 - IFI : probable cANCA au 1/20ème
 - Anti-PR 3
 - 1 test positif
 - 1 douteux
 - 2 négatifs « forts »
 - ⇒ probables **cANCA anti-PR3 très restreints**
 - **PBR : 31/12/2013 :**
 - **GN extra-capillaire**
 - qqs dépôts IgM et C3

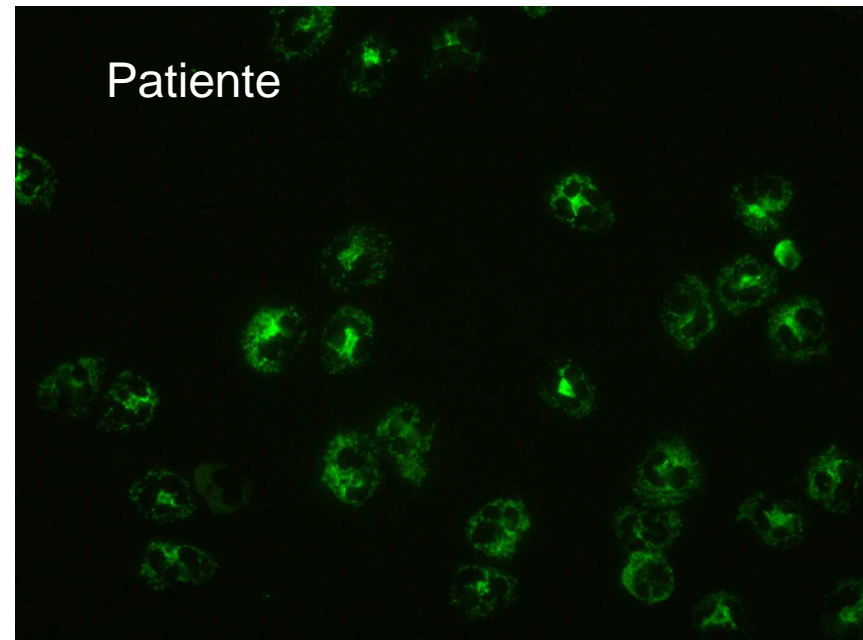
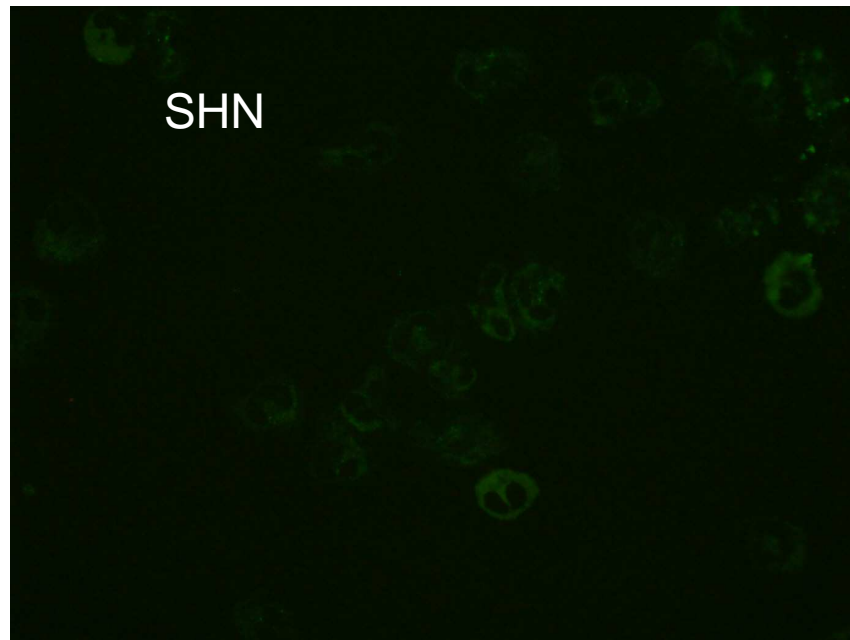
IFI patiente



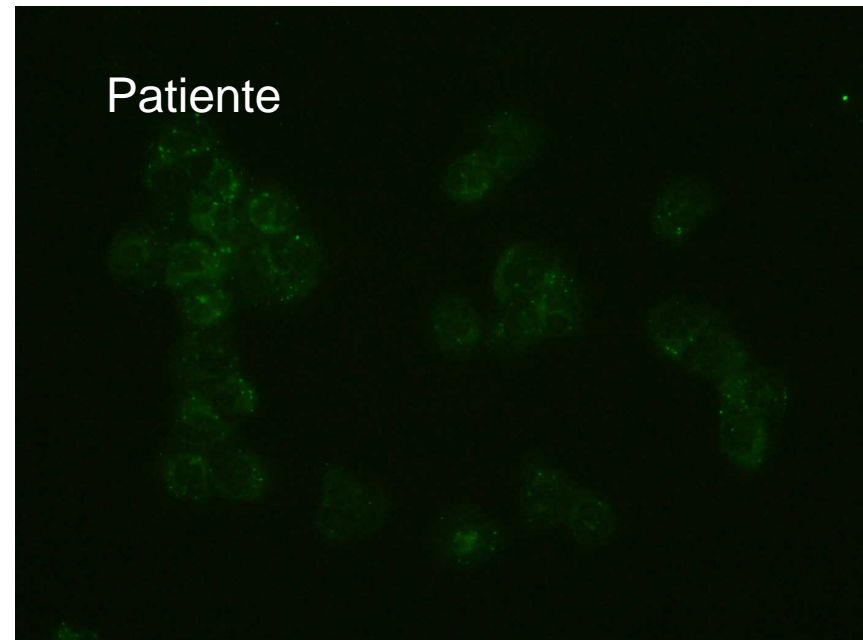
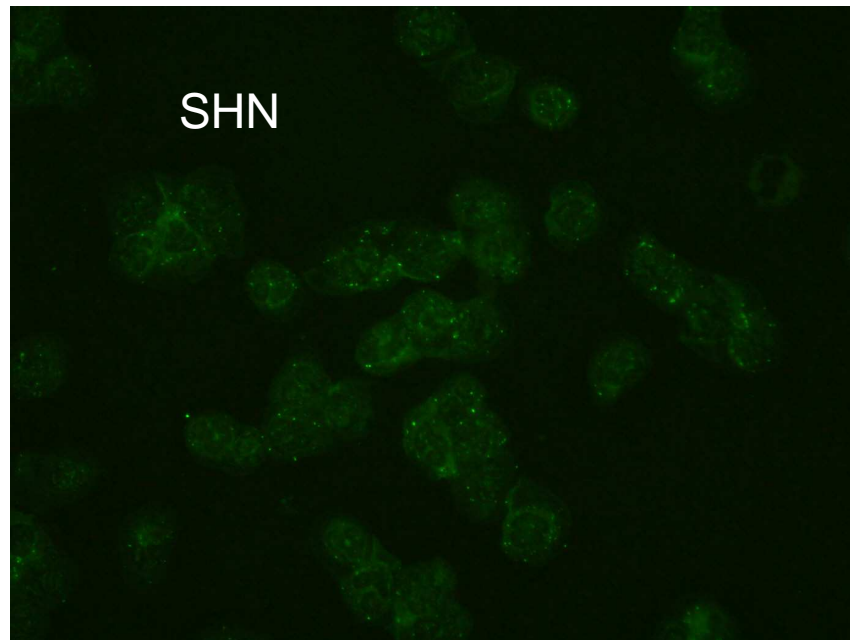
PNN éthanol



PNN formol

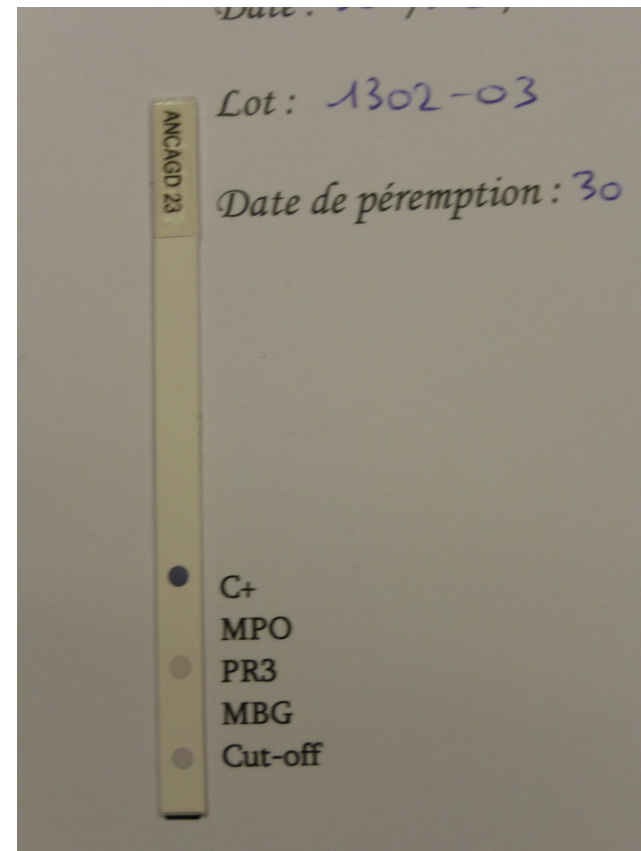


PNN méthanol



Tests en phase solide

- ALBIA
 - Anti-PR3 = 0,5 U/mL (< 1)
 - Anti-MPO = < 0,2 U/mL
- Immunodot :
 - **Anti-PR3 = cut-off**
- EliA :
 - Anti-PR3 = 1,3 U/mL
 - Neg < 2 U/mL
 - 2 U/mL < Douteux < 3 U/mL
 - Pos > 3 U/mL
 - Anti-MPO = 0,2 U/mL
- ANCAprofil :
 - **Anti-PR3 = 1,458**
 - < 1 : négatif
 - 1 < < 2 : faiblement positif
 - 2 < < 5 : positif
 - > 5 : fortement positif
 - Anti-MPO, CG, EL, BPI, LF = < 1



Sources antigéniques de PR3

- Immunodot
- ANCAprofil
- EliA
- ALBIA
- hPR3 native (humaine purifiée)
- hPR3 native + rPR3
- hPR3 native
- hPR3 native

Conclusion

- probable polyangéite avec granulomatose (ex Wegener)
- Traitement :
 - Corticoïdes
 - 3 bolus solumédrol (débuté le 03/01/14)
 - relai : per os 1mg/kg
 - Endoxan 500mg/m² début le 07/01/14
 - 7 EP débutés le 03/01/14
 - Sortante pour CH Laval le 22/01/2014
 - Créat : 301

Conclusion

- AAV sous immunosuppresseurs (Cs + MTX)
- ⇒ réponse anti-PR3 restreinte
- ⇒ selon disponibilité épitope reconnu par patient
- ⇒ résultat + ou -
- **Pas qu'un seul fixateur en IFI**
- **Plusieurs tests en phase solide**
- **Toujours interpréter résultat dans contexte clinique du patient**