

# Les ANCA bispécifiques MPO+ PR3+ sont-ils associés aux vascularites nécrosantes primitives ?

## Laboratoires d'Immunologie Angers / Dijon



# ANCA : intérêt diagnostique

- Titre élevé
- Spécificités :
  - MPO
  - ou PR3
- ⇒ :
  - Vascularite nécrosante primitive
- Titre faible
- Autres spécificités
  - BPI, LF, CG, EL
- Pas de spécificité
- ⇒ :
  - Tout sauf VNP

Maxime Boyer, Alain Chevailler

Les ANCA de spécificités autres qu'anti-protéinase 3 ou anti-myéloperoxydase :  
corrélations clinico-biologiques

GEAI 2010

# Conclusion

- ANCA anti-Ag mineurs, monospécifique ou multispécifique non MPO ou PR3 :
  - Pas vascularite
  - MICI, connectivite, infection
- Stimulation chronique des PNN :
  - Relargage contenu des granules
  - Contexte cytokinique  $\Rightarrow$  rupture de tolérance

# Spécificité et maladies (9)

- Multi-spécifiques
  - 17 / 73 (23 %)
  - 2 maladies de Wegener (PR3 +BPI)
  - 2 microplyangéites (MPO + LF ou CG)
  - 3 MICI (BPI, CG, LF)
  - 1 mucoviscidose colonisée par *P Aeruginosa*
    - BPI + MPO + CG
  - 1 endocardite :
    - BPI + CG + LF

Subra J.F., Michelet C., Laporte J., Carrere F., Reboul P., Cartier F., Saint-Andre J.P., Chevailler A.  
Clin. Nephrol. 1998, 49, 15-18.

Question : quid des ANCA  
bispécifiques MPO+ et PR3+?

# Stratégie diagnostique

1) Détection des ANCA par IFI sur PNN → ANCA négatifs

+ recherche de fluorescence sur cellules HEP-2 → Interférence des autres autoanticorps dirigés contre les composants cellulaires

↓  
ANCA positifs

Euroimmun  
Innova

2) Titrage en IFI des ANCA sur PNN

+

Caractérisation des ANCA : méthodes de dosage en phase solide

- a) ELISA par Anca-Profil (Euroimmun)
- b) ELISA monospécifique anti-MPO, anti-PR3 (Phadia, Biorad, Euroimmun, Fidis, BMD)
- c) Dot (DTek)
- d) multiplexage (Bioplex, Fidis)

## Données épidémiologiques

- Du 30/05/2004 au 30/05/2012 (soit 8 ans)
- 28 patients sérums doubles positifs anti-MPO et anti-PR3 avec au moins une des techniques en phase solide.
- Dont 5 pour lesquels les dossiers n'étaient pas disponibles (perdus ou refus de participation)

Patients inclus	28	
Sexe	Féminin	16
	Masculin	11
Âge moyen (années)	57,0	
Ecart-type (années)	24,1	
Âges extrêmes (années)	6 à 85,9	



- Fréquence des doubles positifs anti-MPO et anti-PR3 :

Nombre de patients doubles positifs avec au moins une des techniques en phase solide (de 2004 à 2012)

---

Nombre de patients ANCA positifs en IFI (de 2004 à 2012)

$$= \frac{28}{2905} = \mathbf{0,96 \%}$$

## Diagnostics : CHU Angers

A	Patient age at diagnosis	Diagnosis	Secondary immunofluorescence	MPO					PR3				
				ImmunoDOT™	Fluorometry UI/mL	Fluorometry (sensible) UI/mL	ELISA (Profil) Ratio	ELISA (Unitary) U/mL	Immuno blot	ELISA (Unitary) UI/ml	ImmunoDOT™	ELISA (Profil) Ratio	Immuno blot
	86	Rheumatoid arthritis + Sjögren's syndrome + interstitial nephropathy	aANCA	Negative	1,2		1,5			34,6	Positive	2,8	
	76	Idiopathic interstitial pneumonias + pneumonia	doubtful	Negative			1,1			37,8	Negative	<1	
	77	Lupus erythematosus + antiphospholipid syndrome	cANCA	Positive	6,3	44,0	7,1			33,6	Negative	1,5	
	55	Sarcoidosis + scleroderma		Negative			2,4			115,1	Positive	3,6	
	46	Ulcerative colitis	aANCA	Negative	0,7		2,4			7,4	Negative	1,1	
	23	Lupus erythematosus	pANCA	Negative	2,6		1,4			16,9	doubtful	1,4	
	86	Rheumatoid arthritis + myelodysplastic syndrome	*	Negative	0,9		3,2			9,9	Positive	2,3	
	48	Chronic lymphocytic thyroiditis	doubtful	Negative	123,0		5,9			> 200,0	Negative	11,6	
	72	T lymphoma	cANCA	Negative	95,0		< 1			12,6	Negative	2,6	
	38	Graves' disease + secondary GPA (antithyroid agent)	aANCA	Positive	80,0		5,9				Positive	6,2	
	18	Chronic immune thrombocytopenic purpura	cANCA	Positive	50,0		3,7			2,5	Negative	1,9	
	75	Nasal chondrit (without vasculitis)	aANCA	Negative			2,2			38,0	Negative	<1	
	64	<b>KACHKACH</b>	*	Negative			3,2			150,0	Negative	3,3	
	67	Aortic and renal artery dissection	doubtful	Negative		27,0	2,7			45,7	Negative	3,7	
	58	Ulcerative colitis + Lupus erythematosus	pANCA					200	Positive	34			Positive
				<b>Positive</b>	<b>&gt; 10</b>	<b>&gt; 5</b>	<b>&gt; 1</b>	<b>&gt;20</b>	<b>Positive</b>	<b>&gt; 20</b>	<b>Positive</b>	<b>&gt; 1</b>	<b>Positive</b>
				<b>Negative</b>	<b>&lt; 7,5</b>	<b>&lt; 3,5</b>	<b>&lt; 1</b>	<b>&lt;20</b>	<b>Negative</b>	<b>&lt; 20</b>	<b>Negative</b>	<b>&lt; 1</b>	<b>Negative</b>

## Diagnostics : CHU Dijon

<b>B</b>			<b>MPO</b>		<b>PR3</b>	
Patient age at diagnosis	Diagnosis	Secondary immunofluorescence	ELISA (Unitary) UA/mL	Luminex™ UA/mL	ELISA (Unitary) UA/mL	Luminex™ UA/mL
38	Acute infection with Parvovirus B19	pANCA, cANCA	95		177	
55	Ulcerative colitis	pANCA, cANCA		83		163
43	Dermatomyositis + scleroderma	pANCA		28		68
6	Crohn's disease	pANCA		100		70
41	Cystic fibrosis	cANCA		45		112
84	Probable pyoderma gangrenosum	pANCA		147		89
14	Autoimmune hepatitis + ulcerative colitis	pANCA, cANCA		49		45
54	Graves' disease + secondary vasculitis (antithyroid agent)	pANCA		47		39
Positive threshold			> 30	> 25	> 30	> 25
Negative threshold			< 20	< 20	< 20	< 20

# Discussion

- Jamais de vascularite nécrosante primitive
  - Dans notre large cohorte
- ....Mais littérature

## Littérature

- [Ulmer M](#), [Rautmann A](#), [Gross WL](#). Immunodiagnostic aspects of autoantibodies against myeloperoxidase. [Clin Nephrol](#). **1992** Apr;37(4):161-8.
- IIF : ethanol, Copenhague
- 2 ELISA maison
- 213 GPA (exWG) biopsie+
  - 138 PR3+
  - 2 MPO dont **1** double positif
- [Shimizu E](#), [Nakabayashi I](#), [Kubota T](#), [Suzuki Y](#), [Shimizu J](#), [Ishida A](#), [Yoshida M](#), [Yoshizawa N](#). A case report of mixed P- and C-ANCA positive patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis. [Clin Nephrol](#). **1995** Oct;44(4):266-70.
- 2 pauciimmune GN
- ANCA IIF p+c
- ELISA ? MPO >>> PR3
- WB 29 et 59 kD

# Littérature

- [Hagen EC](#), [Daha MR](#), [Hermans J](#), [Andrassy K](#), [Csernok E](#), [Gaskin G](#), [Lesavre P](#), [Lüdemann J](#), [Rasmussen N](#), [Sinico RA](#), [Wiik A](#), [van der Woude FJ](#). Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. [Kidney Int.](#) **1998** Mar;53(3):743-53.
- 3 ELISA anti-PR3 et 1 anti-MPO
- Coating/non coating
- **10** double positifs, 8 inhibition +
  - 7 MPO >>> PR3
  - 2 PR3 >>> MPO
  - 1 seule MPO =PR3
- 9 vascularites, 1LES (non coating +)
- [Iguchi A](#), [Wada Y](#), [Kobayashi D](#), [Sato H](#), [Oyama T](#), [Nakatsue T](#), et al. A case of MPO- and PR3-ANCA-positive hypertrophic cranial pachymeningitis with elevated serum IgG4. [Mod Rheumatol](#), **2012**.
- Syndrome d'hyper IgG4
- IIF, ELISA? (titre peu élevé)
- Retour à normal après Cy + CS

# Intérêt

- Étude prospective
- Multicentrique
- GEAI?