

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
Département de Pharmacie
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
قسم الصيدلة
تيزي وزو

†.⊙%∧∧.∪ξ†∟%∩%∧.†∟∩%∟∟%∩

N° D'ordre :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 17/07/2025

Sous le Thème

Les vascularites à ANCA : Profil clinique et immunologique.

Réalisé par :

Mlle AKLI Sarra
Mlle HENNA Lydia
Mlle TAKBOU Sarah

Encadré par : Dr. HAMIDI AMEL MAHU en immunologie CHU Tizi Ouzou

Membres du jury :

Dr. HANNACHI SALMA SALIMA MAHU en immunologie CHU Tizi-Ouzou Présidente

Dr. SIDER THILI MALHA PSA en immunologie CHU Tizi-Ouzou Examinatrice

Dr. MEZENNER HANANE PSA en immunologie EHS CLCC DBK Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2024/2025.

Résumé :

Introduction :

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) sont des maladies auto-immunes systémiques hétérogènes, caractérisées par une inflammation nécrosante pauci-immune des petits vaisseaux. Selon la classification de la Conférence de Consensus de Chapel Hill (2012), elles incluent trois entités principales : la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA). L'objectif de notre étude est d'analyser les profils cliniques et immunologiques des patients atteints de VAA et d'étudier les associations clinico-immunologiques.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétro-prospective, descriptive et analytique, réalisée au sein du service d'immunologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou sur une période de cinq ans. Elle porte sur un total de 94 patients. La recherche et l'identification des ANCA ont été effectuées par une technique immuno-enzymatique de type ELISA. Les patients inclus ont été adressés au laboratoire d'immunologie par différents services cliniques dans le cadre de l'exploration immunologique des vascularites associées aux ANCA.

Résultats :

Parmi les 94 patients inclus, 56 étaient des femmes (60 %) et 38 des hommes (40 %). L'âge moyen était de 46 ± 19 ans, avec des extrêmes allant de 9 mois à 83 ans ; la tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre [30-40] ans. La majorité des patients étaient positifs aux PR3-ANCA ($n = 75$; 77,09 %) contre 22 (22,91 %) pour les MPO-ANCA, dont 3 présentaient une double positivité. L'atteinte rénale constituait la manifestation la plus fréquente (38,30 %) et était significativement associée au groupe MPO-ANCA ($p = 0,001$). L'atteinte musculo-articulaire arrivait en deuxième position (27,66 %), suivie de l'atteinte neurologique (24,47 %). L'atteinte hématologique concernait 23,40 % des patients, essentiellement sous forme d'anémie (90,90 %), cette dernière étant significativement associée à l'atteinte rénale ($p = 0,0056$). Enfin, l'atteinte pulmonaire, dominée par la dyspnée (31,25 %), la toux et l'hémoptysie (25 % chacune), était significativement plus fréquente chez les patients MPO-ANCA (36,36 %) que chez les PR3-ANCA (12%) ($p = 0,0211$).

Conclusion :

Cette étude a permis de mieux caractériser les profils cliniques et immunologiques des vascularites associées aux ANCA dans notre population. Elle souligne la prédominance de l'atteinte rénale, particulièrement chez les patients MPO-ANCA positifs, ainsi qu'une répartition sérologique marquée par une majorité de PR3-ANCA, en contraste avec les données nationales précédentes.

Abstract :

Introduction:

ANCA-associated vasculitides (AAV) are heterogeneous systemic autoimmune diseases characterized by pauci-immune necrotizing inflammation of small vessels. According to the 2012 Chapel Hill Consensus Conference classification, they include three main entities: granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). The aim of our study is to analyze the clinical and immunological profiles of patients with AAV in order to better characterize the initial presentations suggestive of these conditions and thereby optimize ANCA testing strategies.

Material and Methods:

This is a single-center, retrospective, prospective descriptive, and analytical study conducted over a five-year period in the Immunology Department of Nedir Mohamed University Hospital in Tizi-Ouzou. It included a total of 94 patients. The detection and identification of ANCA were performed using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The included patients were referred to the immunology laboratory by various clinical departments as part of the diagnostic workup for ANCA-associated vasculitis.

Results:

Among the 94 patients included, 56 were women (60%) and 38 were men (40%). The mean age was 46 ± 19 years, ranging from 9 months to 83 years, with the most represented age group being between 30 and 40 years. The majority of patients were PR3-ANCA positive ($n = 75$; 77.09%) compared to 22 (22.91%) with MPO-ANCA, including 3 cases of dual positivity. Renal involvement was the most frequent manifestation (38.30%) and was significantly associated with MPO-ANCA ($p = 0.001$). Musculoskeletal involvement ranked second (27.66%), followed by neurological manifestations (24.47%). Hematological involvement was observed in 23.40% of patients, mainly in the form of anemia (90.90%), which was significantly associated with renal involvement ($p = 0.0056$). Finally, pulmonary involvement characterized by dyspnea (31.25%), cough, and hemoptysis (25% each) was significantly more frequent in MPO-ANCA-positive patients (36.36%) compared to PR3-ANCA (12%) ($p = 0.0211$).

Conclusion :

This study provided a better characterization of the clinical and immunological profiles of ANCA-associated vasculitis in our population. It highlights the predominance of renal involvement, particularly among MPO-ANCA-positive patients, as well as an unexpected serological distribution marked by a majority of PR3-ANCA, contrasting with previously reported Algerian data.

Mots clés :

VAA : Vascularites à ANCA, **GPA** : granulomatose avec polyangéite, **PAM** : polyangéite microscopique, **GPEA** : granulomatose éosinophilique avec polyangéite, **ANCA** : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

1. Introduction

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) constituent un groupe hétérogène de maladies auto-immunes systémiques, non spécifiques d'organe, affectant principalement les petits vaisseaux sanguins, l'atteinte peut s'étendre aux vaisseaux de moyen calibre [1,2,3]. Les VAA se caractérisent par une inflammation nécrosante des parois vasculaires, avec peu ou pas de dépôts de complexes immuns (pauci-immune) [4]. Elles comprennent selon la Conférence de Consensus de Chapel Hill de 2012 (CHCC 2012) : la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA) [5]. L'âge d'apparition des VAA se situe entre 65 et 74 ans [6,4,7]. Elles touchent les deux sexes de manière comparable (sex ratio H:F=1), bien qu'une légère prédominance masculine puisse être observée [4,8,9,7]. L'incidence annuelle mondiale des VAA est de 17,2 cas par million d'habitants, tandis que leur prévalence globale est estimée à 198 cas par million [10].

Ces pathologies se caractérisent par la présence d'auto-anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) principalement de type IgG [11,12]. Leurs principales cibles antigéniques sont la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3), toutes deux exprimées dans les granules primaires des polynucléaires neutrophiles (PNN) [6,13]. Toutefois, leur expression cellulaire diffère : la PR3 est présente à la fois dans les granules et à la surface membranaire des neutrophiles, tandis

que la MPO se trouve exclusivement dans les granules.

En clinique, les auto-anticorps anti-PR3 (PR3-ANCA) sont retrouvés dans plus de 80 % des cas de GPA, tandis que les auto-anticorps anti-MPO (MPO-ANCA) prédominent dans la PAM [6,14]. Sur le plan physiopathologique, les VAA résultent de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques (allèles HLA et non HLA), épigénétiques, environnementaux (des microparticules toxiques), infectieux (*Staphylococcus aureus*) et immunologiques [15,16].

Concernant les mécanismes immunologiques, un déséquilibre de l'immunité adaptative impliquant une activation excessive des sous-populations Th1 et Th17, ainsi qu'une altération des fonctions suppressives des lymphocytes T régulateurs (Treg) et des lymphocytes B régulateurs (Breg) est à l'origine d'une réponse pro-inflammatoire persistante et de la production des ANCA [17,9]. Les PNN jouent un rôle central dans la physiopathologie des VAA, leur activation commence par une phase de priming inflammatoire, qui favorise l'expression membranaire de la MPO et augmente celle de la PR3 [18]. Une fois "pré-activés", les PNN interagissent avec les ANCA via leurs cibles antigéniques (PR3 ou MPO) et les récepteurs FcγR simultanément, déclenchant une activation intracellulaire intense. Ce dernier conduit à leur adhésion à l'endothélium, principalement via l'intégrine β2, puis à la libération de médiateurs cytotoxiques. Cela

conduit à des lésions vasculaires par la libération d'enzymes protéolytiques et des

espèces réactives de l'oxygène (ERO) [19,20,21].

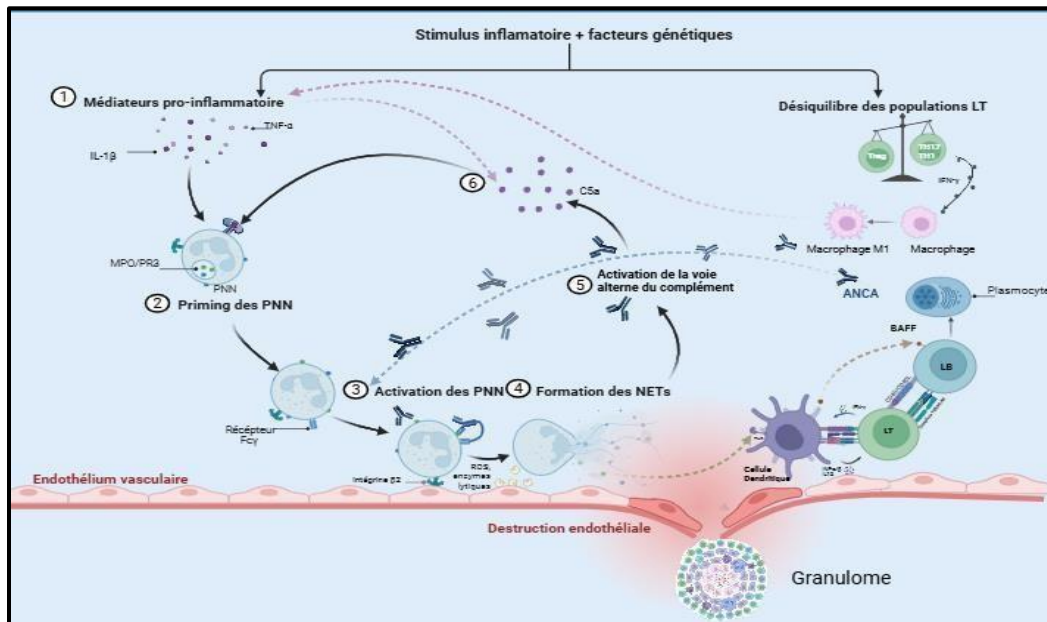


Figure 1 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie des VAA.

La complexité des mécanismes physiopathologiques des VAA se traduit par une expression clinique hétérogène et souvent chevauchante, rendant le diagnostic initial difficile, notamment lors de la première présentation. Si certaines atteintes sont classiquement associées à des sous-types précis : l'atteinte ORL dans la GPA ou l'atteinte rénale dans la PAM, les tableaux restent très variés [11]. La figure 2 synthétise les principales manifestations organiques et leur répartition prédominante entre la GPA, la PAM et la GEPA [2,22].

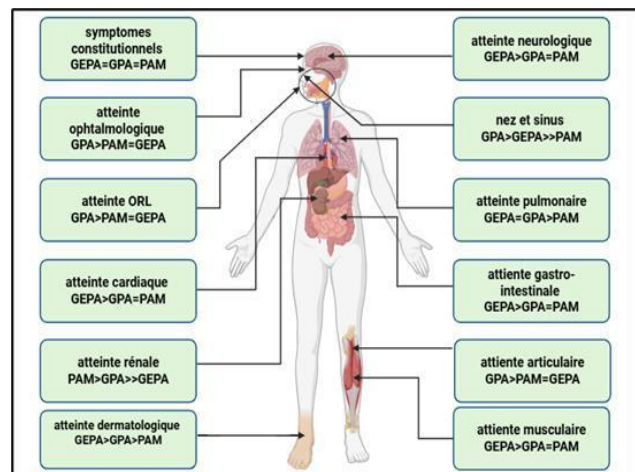


Figure 2 : Schéma montrant les organes, systèmes organiques et tissus affectés par les VAA.

Le diagnostic des VAA repose sur une démarche multidisciplinaire intégrant les données cliniques, biologiques, radiologiques et histopathologiques [23]. La détection des ANCA constitue un élément central, désormais intégrée aux critères de classification les plus récents (ACR/EULAR 2022), qui permettent une différenciation plus fiable entre les sous-types de VAA. [24,25]. Face à la grande hétérogénéité des présentations cliniques des VAA, le diagnostic peut être retardé, notamment en l'absence de signes typiques ou en présence de tableaux chevauchants. Il devient alors essentiel de mieux caractériser les profils cliniques associés aux différents types d'anticorps, afin d'orienter plus précocement et plus pertinemment la demande de dosage des ANCA. Dès lors, se pose la question suivante : Quels éléments cliniques peuvent orienter la décision de recherche des ANCA ? Les principaux objectifs de notre étude sont :

- L'analyse des profils cliniques et immunologiques des patients atteints des VAA afin de mieux caractériser les tableaux initiaux évocateurs de ces pathologies et ainsi optimiser l'orientation du dosage des ANCA. À terme, ces données pourraient contribuer à mieux orienter la prescription du dosage des ANCA en fonction du tableau clinique initial.
- L'analyse de la répartition des types d'ANCA dans la population étudiée.
- L'étude des associations clinico-immunologiques permettant de prédire le profil immunologique en fonction de la clinique.

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériel

Nous avons réalisé une étude monocentrique, rétro-prospective, descriptive et analytique au sein du service d'immunologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou, sur une période de cinq ans. La phase rétrospective s'étend du 1er janvier 2020 au 20 novembre 2024, suivie d'une phase prospective jusqu'au 14 mai 2025. L'étude porte sur des patients adressés au laboratoire d'immunologie par différents services du CHU dans le cadre de l'exploration immunologique des VAA.

Entre le 1er janvier 2020 et le 14 mai 2025, 2887 patients ont été adressés au service d'immunologie pour suspicion de vascularites à ANCA, seuls ont été inclus ceux présentant des manifestations cliniques évocatrices (atteintes rénales, pulmonaires, neurologiques, ORL, oculaires, etc.) et chez qui l'exploration immunologique a confirmé la présence d'ANCA. Ont été exclus de l'analyse les patients ayant un test ANCA négatif et ceux dont les données immunologiques sont incomplètes ou indisponibles.

Au total, 94 patients ANCA positifs ont été retenus pour constituer la population étudiée.

Pour chaque patient inclus, les données suivantes ont été collectées : les caractéristiques démographiques, les manifestations cliniques évocatrices de la maladie et la date de début de leur apparition, les antécédents médicaux, les résultats des examens biologiques et immunologiques

antérieurs ainsi que la prise en charge thérapeutique.

Dans la phase rétrospective, les informations sont extraites à partir des fiches de renseignements adressées au service d'immunologie, ainsi que des dossiers médicaux disponibles dans les différents services cliniques du CHU. Les analyses immunologiques réalisées consistent principalement en des dosages ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ciblant les PR3-ANCA et MPO-ANCA, ainsi qu'une technique d'immuno dot/blot (MPO-ANCA, PR3-ANCA, anti-MBG) lancée dans les cas d'urgence ou pour confirmer quelques résultats. La fiche de renseignement utilisée pour la collecte des données, de même que les principes et le mode opératoire des techniques utilisées sont disponibles en annexe (annexe 1, 2).

Dans la phase prospective, la collecte des données est effectuée selon la même méthodologie. En complément, les sérums prélevés dans ce cadre sont soumis à un protocole d'exploration immunologique plus large, incluant en plus du dosage ELISA des PR3-ANCA et MPO-ANCA : la recherche des anticorps antinucléaires (ANA) par ELISA, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), l'analyse des fractions du complément, ainsi que la détection des ANCA par immunofluorescence indirecte (IFI).

2.2. Méthodes

Les prélèvements sanguins, réalisés à jeun par ponction veineuse sur tube sec, sont centrifugés à 4000 tours par minute pendant 2 minutes. Le sérum obtenu est ensuite

conservé à +4 °C jusqu'à l'analyse pour une durée maximale de 7 jours, au-delà le sérum doit être congelé. Pour les examens ultérieurs, les échantillons sériques sont congelés à -20 °C.

Le dosage des auto-anticorps sériques par ELISA : Pour détecter les auto-anticorps dans le sérum des patients, nous avons utilisé différents kits ELISA utilisant des antigènes recombinants fixés sur les puits d'une plaque de microtitration en polystyrène. (Annexe 2).

La densité optique (DO) moyenne de chaque échantillon est mesurée, et la concentration est ensuite calculée selon la formule suivante :
valeur de l'échantillon = (DO échantillon ÷ DO contrôle faiblement positif)
× concentration du contrôle faiblement positif.

L'interprétation des résultats repose sur des seuils de positivité définis.

Tableau 1 : Évolution des seuils de positivité des PR3-ANCA MPO-ANCA entre 2020 et 2025.

Année	Seuil de positivité PR3	Seuil de positivité MPO
2020-2022	3,5 UI/ml	9 UI/ml
2023-2025	20 UI/ml	20 UI/ml

La détection des MPO-ANCA et PR3-ANCA a été réalisée à l'aide du kit EUROLINE MPO/PR3/MBG, l'interprétation se fait à la base de la présence ou l'absence d'une coloration. La technique et les instructions détaillées sont présentées en annexe (Annexe 2).

En complément, une EPS a été réalisée à l'aide de l'automate Capillarys (Sebia), permettant une analyse précise des différentes fractions protéiques. L'exploration du système du complément a été effectuée sur l'analyseur COBAS integra 400 plus (Roche Diagnostics), permettant le dosage des fractions C3 et C4. Enfin, la détection des ANCA par IFI a été réalisée à l'aide de lames fournies dans les kits EUROIMMUN, conformément aux recommandations internationales (Annexe 3). Chaque lame contient cinq puits, le même puit est divisé en 4 quadrants contenant respectivement : des PNN fixés à l'éthanol, des PNN fixés au formol, et un troisième combinant des PNN fixés à l'éthanol et des cellules HEp-2. L'interprétation repose sur l'observation de l'aspect de la fluorescence au microscope à fluorescence, permettant de distinguer les différents profils de fluorescence (cytoplasmique [c-ANCA], périnucléaire [p-ANCA] ou atypique.).

Analyse statistique

L'étude descriptive a été réalisée à l'aide du logiciel Excel, permettant le calcul de la moyenne, de l'écart-type, de la médiane ainsi

que les pourcentages des atteintes cliniques. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 10.5.0. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide des tests du Chi² ou de Fisher, selon la taille des effectifs. Un seuil de significativité fixé à $p < 0,05$ a été retenu pour l'ensemble des tests statistiques.

Pour les variables quantitatives, le test de Student a été utilisé afin d'évaluer l'existence d'une différence significative entre les moyennes d'âge des groupes PR3-ANCA et MPO-ANCA, après vérification de l'homogénéité des variances.

Dans le cadre de l'évaluation de l'association entre atteinte articulaire et atteinte rénale ou pulmonaire, un odds ratio (OR) avec son intervalle de confiance à 95 % a également été calculé.

3. Résultats

Sur la période d'étude, nous avons colligé 94 patients dont 56 femmes (60%) et 38 hommes (40%) soit un sexe ratio H:F de 0,67 (Figure 1).

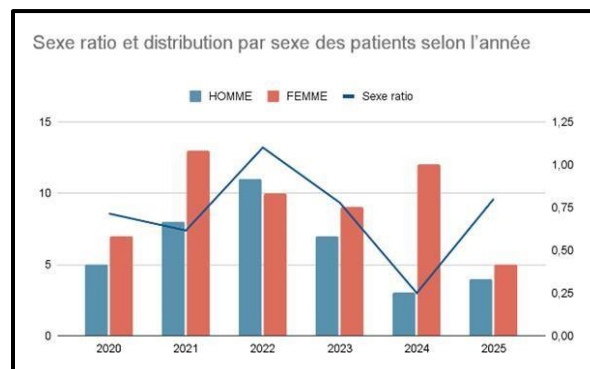


Figure 1 : Répartition annuelle des patients selon le sexe et évolution du sexe-ratio (2020–2025).

L'âge moyen des patients était de 46 ± 19 ans, avec des extrêmes allant de 9 mois à 83 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre [30- 40[ans.

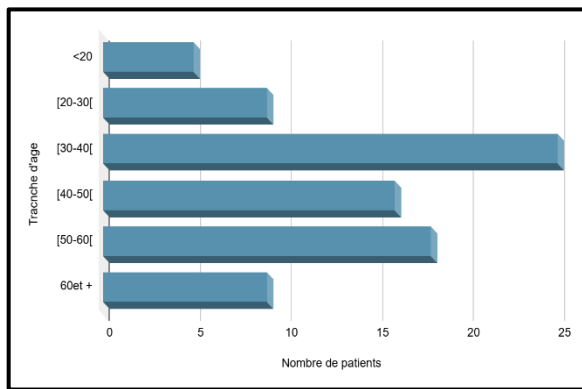


Figure 2 : Distribution des patients par tranche d'âge.

La phase rétrospective concerne 80 cas, tandis que la phase prospective inclut 14 patients.

Concernant l'incidence : En 2021, année durant laquelle le réactif était disponible en continu, l'incidence observée a été la plus élevée. À l'inverse des années 2022, 2023 et 2024, qui ont connu des périodes prolongées d'indisponibilité du réactif (respectivement 4 mois, 3 mois et demi et 6 mois), affichent des incidences modérées comprises entre (2,77 %) et (3,58 %).

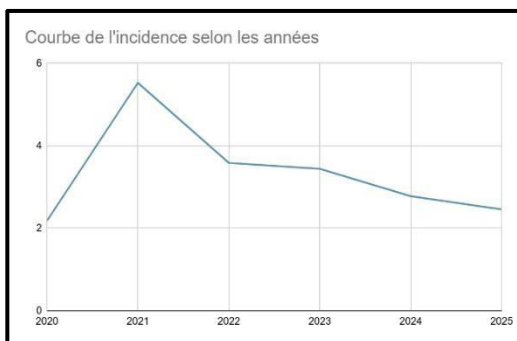


Figure 3 : Courbe de l'incidence annuelle des cas positifs entre 2020 et 2025.

Les patients inclus dans l'étude sont adressés par différents services hospitaliers du CHU. Le service de néphrologie est le plus représenté avec (28.72%) des cas, suivi par la neurologie (19,15 %) et la médecine interne (15,96 %). D'autres provenances incluent l'hématologie (6,38 %), la pédiatrie (5,32 %), la rhumatologie, le PU de médecine et les consultations externes (4,26 % chacun), ainsi que la dermatologie et la pneumologie (3,19 % chacun). Enfin, un plus petit nombre de patients est adressé par le service des maladies infectieuses (2,13 %), l'UNV, l'ophtalmologie et le PU de pédiatrie (1,06 % chacun).

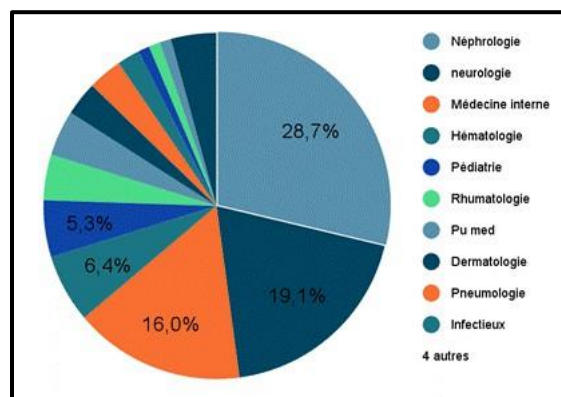


Figure 4 : Répartition des patients en fonction des services prescripteurs.

Les patients présentent une diversité de signes cliniques ; l'atteinte rénale est la plus fréquente (38,30%), suivie de l'atteinte musculo-articulaire (27,66 %), puis de l'atteinte neurologique (24,47%). Les autres atteintes sont représentées par : les atteintes hématologiques, l'atteinte générale, l'atteinte cardiovasculaire, atteinte ophtalmique, atteinte dermatologique, atteinte pulmonaire, ORL, atteinte digestive, atteinte hépatique, étaient observées chez: (23,40%), (19,15%), (19,15%), (18,09%), (17,02%), (17,02%),

(11,70%), (9,57%), (7,45%) des patients, respectivement (Figure 5).

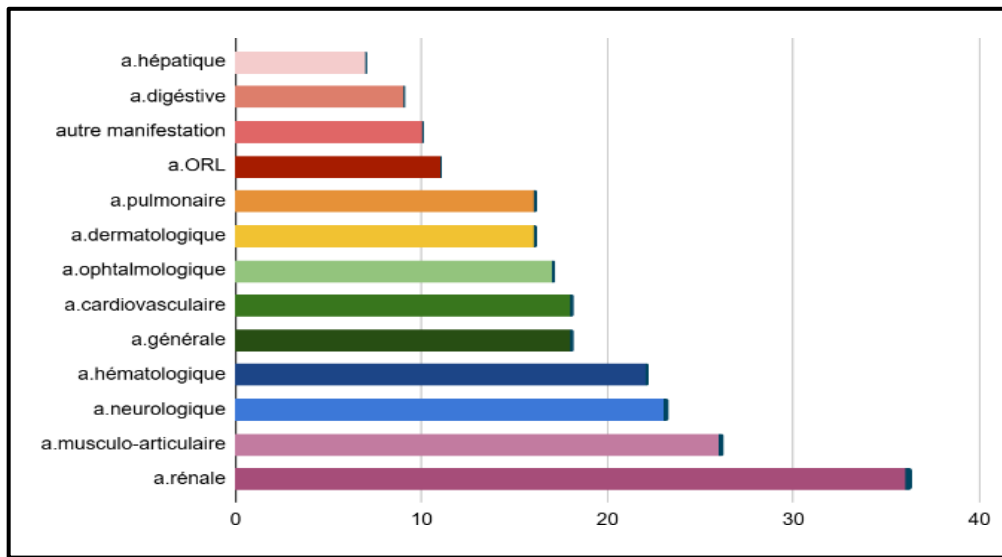


Figure 5 : Distribution des signes cliniques observés selon les localisations organo-systémiques.

Cette dernière se manifeste principalement par l'insuffisance rénale, une protéinurie (47,22% chacune), hématurie (36,11%), suivie du syndrome néphrotique (11,11%) et de la glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) (8,33 %) (Figure 6).

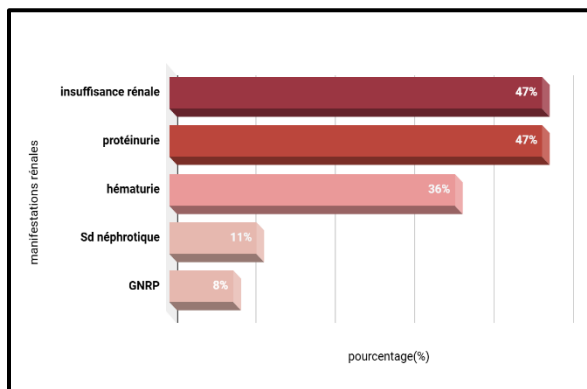


Figure 6 : les principales atteintes rénales de notre série.

L'atteinte musculo-articulaire se manifeste principalement par des arthralgies, observées

chez (20,21%) des patients de notre cohorte, suivies par des arthrites (4,25 %) et des myalgies (3,19 %) (Figure 7).

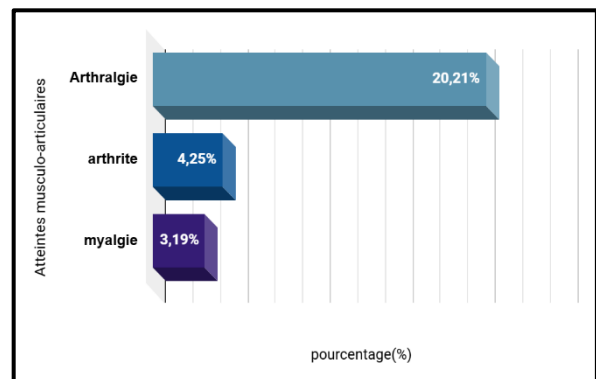


Figure 7 : les principales atteintes musculo-articulaires de notre série.

L'atteinte neurologique se manifeste principalement par une hypertension intracrânienne (HIC) et un déficit moteur (13,04 % chacun), ainsi que des troubles sensitifs et du comportement (8,69 % chacun)(Figure8).

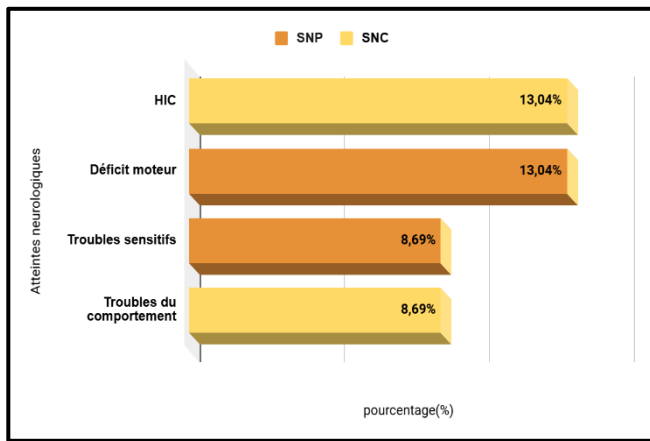


Figure 8 : les principales atteintes neurologiques de notre série.

L'atteinte pulmonaire est représentée par la dyspnée (31,25%), la toux et l'hémoptysie (25 % chacune).

L'atteinte cardiovasculaire a été observée chez (19,15 %) des patients, elle inclut : l'insuffisance cardiaque (IC), la péricardite, l'accident vasculaire cérébral (AVC), ainsi que la thrombose veineuse profonde (TVP) (5.26 % chacun).

L'atteinte hématologique se caractérise principalement par une anémie, observée

dans (90,90 %) des cas présentant cette atteinte.

Concernant l'exploration immunologique : le dosage des ANCA par technique ELISA a révélé une positivité en PR3-ANCA chez 75 patients (77,09%), et en MPO-ANCA chez 22 patients (22,91%), parmi eux 3 possèdent les 2 anticorps en même temps (Figure 9).

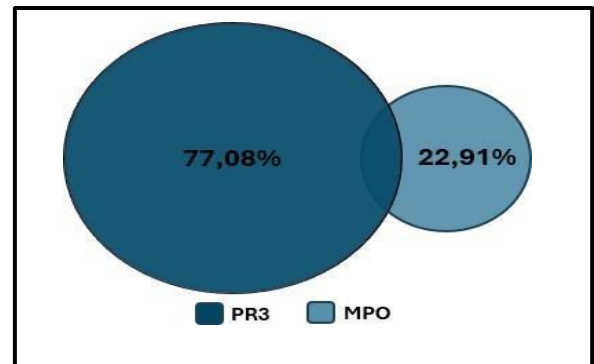


Figure 9 : Distribution des anticorps dans notre population.

Des analyses d'associations ont été effectuées les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2) :

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des analyses d'associations réalisées.

Caractéristiques	MPO (n=22)	PR3 (n= 75)	Valeur de P
Age	55,4	45,3	0,2205
H:F	11/11	27/48	0,3085
Arthralgie	0,3636	20%	0,1126
Toux	0,0454	2,66%	0,542
Hémoptysie	0,0909	4%	0,3173
ORL	18,18%	9,33%	0,2638

A. Dermatologique	36,36%	4%	0,0002
A. Pulmonaire	36,36%	12%	0,0211
Arthrite	4,54%	4%	>0,999
A. Articulaire	31,82%	25,33%	0,546
A. Neurologique	18,18%	29,33%	0,4144
A. cardiovasculaire	27,27	18,66%	0,3803
Hématurie	40,90%	5,33%	0,0001
Protéinurie	36,36%	17,33%	0,0772
A. Rénale	86,36%	25,33%	0,001
Anémie	36,36%	20%	0,1126
A. Inflammatoire	40,91%	29,33%	0,2548
Fièvre	13,63%	6,66%	0,376
Asthénie	27,27%	2,66%	0,0015
AEG	4,54%	2,66%	0,542
Rhinite/sinusite	9,09%	2,66%	0,2205
ANA	4,12%	16,49%	0,7480
A. Ophtalmique inflammatoire	0%	17,33%	0,0359
Epistaxis	45,45%	0%	0,2268
A. Buccale et salivaire	13,63%	6,66%	0,376
Dyspnée	9,09%	5,33%	0,6157
A. Interstitielle	4,54%	2,66%	0,542
Asthme	9,09%	1,33%	0,128
A. Neurologique centrale	13,63%	18,66%	0,5749
A. Neurologique périphérique	13,63%	14,66%	0,9999
Troubles attention/comportement	0%	2,66%	0,999
Déficit moteur/ sensitif	4,54%	13,33%	0,2863

Pour les patients dont le sérum est disponible (n=19) une exploration complémentaire consistant en une EPS, dosage des ANA, dosage des fractions C3 et C4 du complément, résultats de l'IFI (Tableau 3,4)

Tableau 3 : Résultats des bilans immunologiques complémentaires de la phase prospective.

Bilan immunologique	technique	Nombre total de patients	Résultats	
EPS	Electrophorèse capillaire	16	56,00%	réaction inflammatoire chronique
			31,25%	réaction inflammatoire aigue
			12,50%	profil électrophorétique d'allure normale
ANA (seuil de positivité>20)	ANA screening par technique ELISA et ANA blot pour l'identification des cibles antigéniques	18	16,66%	ANA positifs
				Identification des cibles:SSA,Sm,U1RNP (5,55%)
				Identification des cibles: DNA,SSA ,Sm (5,55%)
C3 (normes : 0.9-1.8g/l)	Turbidimétrie	15	40,00%	valeur normal
			33,33%	valeur supérieure aux normes
			26,67%	valeur inférieure aux normes
C4 (normes :0.1-0.4g/l)	Turbidimétrie	15	60,00%	valeur normal
			33,33%	valeur supérieure aux normes
			6,67%	valeur inférieure aux normes
IFI	Immunofluorescence indirecte	19	Voir le tableau 3	

Tableau 4 : Résultats du dosage des ANCA par ELISA et leur détection par IFI.

N°	ELISA (UI/ml)	IFI	N°	ELISA	IFI	N°	ELISA	IFI
1	PR3 (21)	C-ANCA (+++)	8	PR3 (74,7)	C-ANCA (+++)	15	*	Négatif
2	PR3 (79)	Négatif	9	MPO (113)	P-ANCA (+++)	16	PR3 (30)	Négatif
3	MPO (27,67)	P-ANCA (++++)	10	PR3 (21)	Négatif	17	MPO (>>)	P-ANCA (+++)
4	PR3 (81,51)	C-ANCA (+)	11	PR3 (70)	C-ANCA (+++)	18	PR3 (20,91)	C-ANCA (++)
5	PR3 (39,55)	C-ANCA (+++)	12	PR3 (53)	C-ANCA (++)	19	MPO (36) / PR3 (40,5)	C-ANCA (++)
6	PR3 (51,12)	C-ANCA (+++)	13	MPO (56)	P-ANCA (+++)	/	/	/
7	MPO (27,79) / PR3 (31)	C-ANCA (++++)	14	PR3 (40,16)	C-ANCA (++)	/	/	/

*Intensité de la fluorescence : (+) très faible ; (++) faible ; (+++) moyenne ; (++++) forte. *: Le patient n°15 a bénéficié d'un DOT revenu positif au MPO++/PR3+*

Parmi les patients ayant bénéficié d'un dosage des ANA, 26,76 % se sont révélés positifs (n=19). Parmi eux, 68,42% ne présentaient pas de spécificités antigéniques identifiables (sans cibles), tandis que 31,57 % avaient des auto-anticorps dirigés contre les cibles suivantes : Sm, SSA, U1RNP, dsDNA, Scl70 chez 21,05%, 15,79%, 10,53%, 10,53% et 5,26% des patients ANA positifs, respectivement.

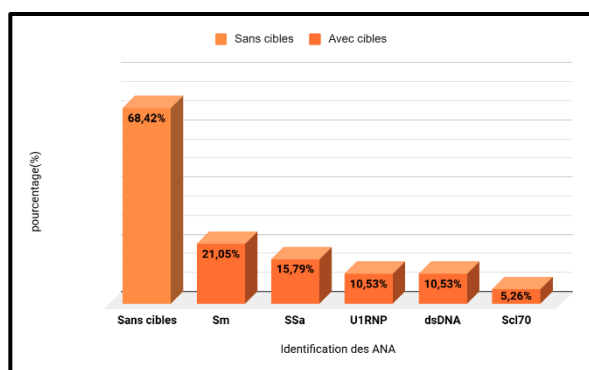


Figure 10 : Répartition des ANA positifs selon la présence ou non de cibles antigéniques identifiées.

Les diagnostics cliniques observés dans notre série : Quatre patients (4,24 %) présentaient une maladie auto-immune associée : une sclérodémie systémique, deux lupus érythémateux systémiques (LES) et une polyarthrite rhumatoïde (PR).

De plus, deux patients étaient atteints d'une maladie auto-immune spécifique d'organe qui consistait en une thyroïdite de Hashimoto (2.12%).

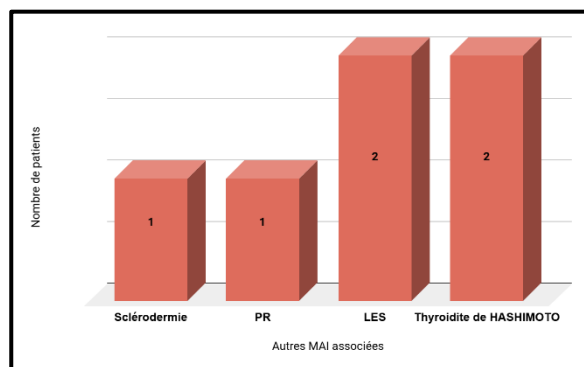


Figure 11 : Maladies auto-immunes associées identifiées dans la population étudiée.

4. Discussion

Dans le but d'explorer les liens entre les types d'ANCA et les caractéristiques cliniques observées, nous avons dans un premier temps analysé leur distribution dans notre cohorte, avant d'étudier les caractéristiques démographiques et clinico-immunologiques associées.

La distribution des ANCA dans notre cohorte montre une prévalence plus élevée des PR3-ANCA par rapport aux MPO-ANCA, ce qui pourrait influencer les caractéristiques cliniques observées. Les PR3-ANCA étaient retrouvés chez (77.09%) des patients, contre (22.91%) pour les MPO-ANCA.

Dans deux études algériennes portant sur les VAA, les MPO-ANCA prédominent nettement, dans (51,5 %) et (46,7 %) des cas, comparativement à seulement (12,1 %) et (9,8 %) des PR3-ANCA, respectivement [26,27]. Notre cohorte présente ainsi une inversion marquée de cette distribution, avec une nette majorité de PR3-ANCA. Cette particularité pourrait refléter des spécificités propres à notre population, mais également être influencée par les modalités de recrutement. En effet, les patients inclus dans notre étude provenaient de plusieurs services hospitaliers (néphrologie,

médecine interne, neurologie, etc.) sans sélection préalable basée sur un diagnostic homogène de vascularite, ce qui engendre une population hétérogène. Par ailleurs, il existe à ce jour peu d'études algériennes publiées faisant la distinction systématique entre les sous-types d'ANCA, ce qui limite les possibilités de comparaison à grande échelle.

Caractéristiques démographiques

Dans notre étude nos patients ont un sexe ratio H : F de **0,67** traduisant une légère prédominance féminine. Nos résultats rejoignent ceux de Gadiri S et al et ceux d'une étude suédoise, qui rapportent un sexe ratio en faveur des femmes [27,28]. Cependant, cette observation n'a pas été confirmée dans d'autres études qui décrivent généralement soit une légère prédominance masculine, soit une absence de différence significative entre les sexes [4,8,9,7]. La prédominance féminine observée dans notre cohorte pourrait refléter une spécificité populationnelle, plutôt qu'un véritable facteur de risque sexuel. Le sexe ratio H : F des patients MPO-ANCA positifs est de 1, tandis que les patients PR3-ANCA positifs est de 0,56. Néanmoins, notre étude ne montre pas de corrélation significative entre le type d'anticorps présent et le sexe des patients ($p=0,3085$).

L'âge moyen des patients inclus dans cette étude est de 46 ans, avec un écart type de 19 ans. Ce qui suggère qu'il existe une certaine variabilité dans les âges des patients. La médiane a été calculée pour mieux représenter la tendance centrale des âges. Cette dernière est de 45 ans (extrêmes de 9 mois et 83 ans). Cette large dispersion confirme que la maladie peut survenir à tout âge [7]. Nos résultats contrastent avec les données de la littérature, qui rapportent une prédominance de la maladie

chez des patients plus âgés. En effet, plusieurs études indiquent un pic d'incidence des VAA entre 65 et 74 ans [6,4,7]. L'incidence est également connue pour augmenter avec l'âge [9].

La moyenne d'âge plus basse observée dans notre population pourrait s'expliquer par de particularités démographiques locales, un recrutement hospitalier non sélectif incluant des formes pédiatriques ou précoces.

Dans notre cohorte, l'âge moyen au moment du diagnostic pour les patients PR3-ANCA positifs est de 45,3 ans \pm 18,69 ans, ce qui est inférieur à la moyenne d'âge des patients MPO-ANCA positifs avec 55,4 ans \pm 20,15 ans. Un écart de 10.1 ans a été observé entre les moyennes d'âge des deux groupes. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,2205$). Cela pourrait s'expliquer par la taille limitée de l'échantillon et l'importante variabilité interindividuelle (écart-type élevé). En revanche, d'autres études ont trouvé une différence significative similaire, probablement liée à une taille d'échantillon plus élevée [29, 30, 28, 31]. Cette disparité d'âge, pourrait s'expliquer par des présentations cliniques distinctes ; les patients PR3-ANCA positifs sont plus susceptibles de présenter une atteinte des voies respiratoires supérieures (nez, sinus, oreilles) et des manifestations granulomateuses, caractéristiques de la GPA [32]. Ces symptômes peuvent conduire à un diagnostic plus précoce. Contrairement aux manifestations cliniques chez les patients MPO-ANCA positifs qui tendent à évoluer d'une manière plus insidieuse [30,33]. Comme le précise Franssen et al qui concluent que bien que le diagnostic pathologique d'une glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune soit

essentiellement le même chez les patients porteurs de l'un ou l'autre des anticorps, la majorité des patients présentant des PR3-ANCA développent une insuffisance rénale en quelques semaines, tandis que les patients avec des MPO-ANCA connaissent une dégradation plus lente de la fonction rénale. Cela est associé à des lésions plus actives dans les biopsies rénales des patients PR3-ANCA positifs, et à des lésions plus chroniques chez ceux ayant des MPO-ANCA [34].

Signes cliniques et association clinico-immunologiques

Dans notre cohorte, les atteintes cliniques étaient variées, traduisant l'hétérogénéité des VAA. Comme le soulignent Kronbichler, pratiquement tous les organes peuvent être affectés en raison de la nature protéiforme de ces pathologies [23]. Au-delà des atteintes typiques que sont le rein, le système respiratoire, la sphère ORL et la peau, des atteintes atypiques peuvent être reportées [7,8,35].

L'atteinte rénale

L'atteinte rénale s'est révélée la plus fréquente dans notre cohorte (38,30 %), ce qui reste inférieur aux fréquences rapportées dans plusieurs études multicentriques. Roser Solans-Laqué et al ont observé une atteinte rénale chez 62 % de leurs patients atteints de VAA, tandis que les données du CRSV (registre national chinois des vascularites systémiques) rapportait une prévalence de 46,1 % [36,37]. Ces écarts pourraient s'expliquer par des différences de recrutement incluant principalement des patients hospitalisés pour des formes sévères, tandis que notre cohorte comprend aussi des cas

moins graves, suivis en ambulatoire, une sous-détection des formes infracliniques, ou une absence de dépistage systématique par biopsie.

Ainsi, malgré une fréquence plus modérée dans notre série, l'atteinte rénale demeure une manifestation centrale des VAA. Elle représente un enjeu diagnostique et pronostique majeur, en raison du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans environ 25 % des cas [38], et impose une prise en charge rapide.

L'analyse des associations sérologiques met en évidence une prédominance nette de l'atteinte rénale chez les patients MPO-ANCA (86,36 % vs 25,33 % ; $p = 0,001$), en cohérence avec la littérature où les formes MPO-VAA sont souvent décrites comme des vascularites « rénales-pures » [31,12]. L'examen plus détaillé des signes cliniques rénaux a permis de souligner des associations spécifiques entre les principales manifestations rénales et le profil MPO-ANCA : L'insuffisance rénale est significativement associée aux MPO-ANCA ($p = 0,002$), tout comme l'hématurie (40,9 % vs 5,33 % ; $p = 0,0001$). Une tendance à une augmentation de la fréquence de la protéinurie est également observée (36,36 % vs 17,33 % ; $p = 0,0772$). Ces résultats viennent renforcer le phénotype rénal typique des patients MPO-ANCA, tel que décrit dans plusieurs cohortes internationales [30,39,31,12].

Ce tropisme rénal des MPO-ANCA, bien connu, reste pourtant mal expliqué. Plusieurs hypothèses issues de la littérature permettent toutefois de mieux comprendre ce phénomène. Il a été démontré que les patients MPO-ANCA présentent des lésions plus chroniques, comme la glomérulosclérose, traduisant une atteinte rénale plus insidieuse et prolongée [34]. Ce caractère peu symptomatique de

l'atteinte rénale MPO- ANCA peut retarder le diagnostic, expliquant une présentation plus sévère au moment du diagnostic. L'atteinte rénale est également renforcée par le fait que les patients MPO- ANCA présentent souvent des lésions histopathologiques plus marquées, notamment des proliférations extracapillaires associées à des nécroses fibrinoïdes [34].

Au-delà des associations entre manifestations rénales et profils sérologiques, nous avons également exploré les liens des différentes atteintes d'organes : Une association significative a ainsi été observée entre l'atteinte pulmonaire et l'atteinte rénale ($p = 0,0059$). Toutefois, cette association semble majoritairement portée par les patients MPO-ANCA, contrairement aux données classiques de la littérature, où l'association rein-poumon est plutôt rapportée chez les PR3-ANCA [30,39]. Ce décalage pourrait refléter un biais de recrutement vers des formes sévères hospitalisées.

L'atteinte musculo-articulaire

Dans notre cohorte, les atteintes musculo-articulaires étaient présentes chez (27,66 %) des patients. Ce taux est inférieur à celui de l'analyse menée sur la cohorte du VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium) entre 2013 et 2021 comportant 1377 patients atteints de VAA, rapportant une fréquence de (57,15 %) [40]. Cliniquement, l'atteinte articulaire est dominée dans notre série par les arthralgies et les arthrites présentes chez (20,21 %) et (4,26%) de l'ensemble nos patients respectivement, des fréquences comparables à celles rapportées par une étude tunisienne, où (21 %) des patients souffraient

d'arthralgies et (6 %) d'arthrites [41].

Dans notre cohorte, les patients présentant une atteinte articulaire semblaient plus à risque d'atteinte rénale ou pulmonaire (OR = 1,77 ; IC 95%), bien que cette association ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,2435$). Ces données rejoignent celles de Brevet et al. (2023), qui soulignent que les manifestations articulaires s'intègrent le plus souvent dans un contexte systémique, notamment avec une atteinte pulmonaire ou rénale [42]. Dans notre série, une atteinte articulaire isolée n'a été observée que chez un seul patient, soulignant son caractère rarement inaugural dans le cadre des VAA.

Ces auteurs rapportent néanmoins deux cas atypiques d'arthralgies isolées, résistantes aux traitements usuels (AINS, méthotrexate), ayant conduit au diagnostic de VAA [42]. De même, Prichard et al. ont décrit chez deux patients atteints de GPA une polyarthrite symétrique touchant les mains, les pieds, les coudes et les genoux, survenue un à six mois avant l'apparition des autres symptômes [43]. Ces observations suggèrent que, dans certains cas atypiques, des manifestations articulaires isolées ou précoces peuvent précéder les signes systémiques et doivent inciter à une vigilance clinique, en particulier en présence d'éléments contextuels évocateurs.

Suite à l'analyse des associations avec les profils sérologiques dans notre cohorte, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant l'atteinte articulaire. Toutefois, d'autres études ont rapporté une fréquence plus élevée de ces manifestations chez les patients PR3- ANCA positifs. Ainsi, Hong et al ont observé une atteinte articulaire chez 47,4 % des patients

PR3-ANCA contre 18,4 % des MPO- ANCA ($p < 0,001$) [30]. De même, Marco Alba et al rapportent une fréquence de 56 % chez les PR3-ANCA, comparée à 40 % chez les MPO-ANCA ($p = 0,0115$) [44].

Cette discordance pourrait s'expliquer par des particularités cliniques propres à notre population, une répartition sérologique déséquilibrée, ou encore par des biais de sélection dans un contexte de recrutement monocentrique.

Dans notre cohorte, les atteintes musculaires étaient peu fréquentes, les myalgies n'étant rapportées que chez (3,16 %) des patients. En comparaison, une étude issue du registre national chinois des vascularites systémiques (CRSV) rapportait une fréquence de 22 % de myalgies chez les patients atteints de VAA [37]. Bien que leur prévalence soit insignifiante, leur retentissement fonctionnel mérite d'être souligné. En effet, une étude menée par Hessels et al. a montré que (76 %) des patients atteints de VAA présentaient une réduction significative de la force d'extension du genou, corrélée à une dégradation importante de la qualité de vie physique, et ce indépendamment du traitement par corticoïdes [45].

Par ailleurs, à l'instar de l'atteinte articulaire, l'atteinte musculaire se manifeste rarement de façon isolée, mais peut exceptionnellement constituer un mode de révélation de la maladie : Oiwa et al ont décrit trois cas de VAA (deux PR3-ANCA positifs et un MPO-ANCA positif) se manifestant initialement par une faiblesse musculaire proximale sans élévation des enzymes musculaires. L'IRM a révélé un œdème musculaire diffus, et la biopsie a confirmé une vascularite péri-mysiale, illustrant le fait que les myalgies peuvent

précéder les autres signes cliniques [46].

L'atteinte neurologique

Dans notre cohorte, l'atteinte neurologique constitue la troisième manifestation la plus fréquente, avec une prévalence globale de (24,47 %). Cette fréquence s'inscrit dans la fourchette des données de la littérature internationale, où la prévalence des manifestations neurologiques varie entre (23%) et (48%), selon les régions et les caractéristiques des populations étudiées [47].

Contrairement à certaines séries où l'atteinte du système nerveux périphérique (SNP) prédomine largement sur celle du système nerveux central (SNC), nos résultats montrent une répartition plus équilibrée. En effet, nous avons observé une fréquence de (13,04 %) d'hypertension intracrânienne et (8,69 %) de troubles du comportement, traduisant une atteinte centrale dans (21,73 %) des cas. L'atteinte périphérique était représentée par des déficits moteurs dans (13,04 %) des cas et des troubles sensitifs dans (8,69 %), soit une atteinte du SNP dans (21,73 %) également.

Ces données contrastent avec celles d'un article polonais publié en 2016, qui rapporte une atteinte du SNP dans (60 à 70 %) des cas de GEPA, (20 à 50 %) dans les PAM et (15 à 50 %) dans les GPA, alors que l'atteinte centrale restait rare (5 à 15 %), sans préférence pour un type particulier de VAA [48]. La fréquence relativement élevée de l'atteinte centrale dans notre cohorte pourrait s'expliquer par un biais de sélection, ou un profil de patients différent, notamment avec une moindre représentation des patients GEPA, qui sont habituellement plus à risque de neuropathie périphérique.

Un cas de notre cohorte illustre la diversité des

manifestations neurologiques observées dans les VAA. Il s'agit d'un patient PR3- ANCA positif présentant une atteinte neurologique mixte, combinant une paralysie faciale périphérique, une hypoesthésie des membres inférieurs, une diplopie, des céphalées et des troubles de l'attention. Ce tableau polymorphe s'inscrivait dans un contexte de maladie de Gilbert. Cette présentation souligne la complexité et l'hétérogénéité des atteintes neurovasculaires dans les VAA.

L'atteinte hématologique est présente chez (23,40%) des patients, avec une **anémie** retrouvée dans (90,90%) des cas de cette sous-catégorie. L'anémie constitue donc la principale manifestation hématologique dans notre population. Cette observation est en accord avec les données de la littérature.

En effet, Kawamura et al ont mis en évidence une prévalence élevée de l'anémie chez les patients atteints de vascularite rénale associée aux ANCA. Selon leur analyse, cette fréquence élevée s'expliquerait par l'interaction entre l'anémie inflammatoire (ACD) et l'anémie rénale, les deux formes coexistent souvent dans ce contexte. De plus, la sévérité de l'anémie était étroitement corrélée au degré d'insuffisance rénale et à un moins bon pronostic vital [49].

Dans notre cohorte, après avoir analysé la relation entre l'anémie et l'atteinte rénale, nous avons également retrouvé une association statistiquement significative avec une valeur de ($p = 0,0056$), ce qui corrobore les données de la littérature, la fréquence élevée d'atteinte rénale pourrait expliquer la proportion importante d'anémies observées.

L'atteinte cardio-vasculaire

Dans notre cohorte, l'atteinte cardiovasculaire concerne (19,15 %) des patients, comprenant des manifestations telles que : l'insuffisance cardiaque, la péricardite, l'accident vasculaire cérébral (AVC), ainsi que la thrombose veineuse profonde.

La prévalence que nous rapportons reste toutefois inférieure à celles décrites dans d'autres séries, où les atteintes cardiaques peuvent atteindre 35 à 37 %, dominées par l'insuffisance cardiaque, les valvulopathies et les péricardites [50].

L'étude de l'association entre ces atteintes cardiovasculaires et le profil sérologique n'a pas montré de différence significative entre les sous-groupes MPO-ANCA (27,3 %) et PR3-ANCA (19,4 %) ($p = 0,38$). Ce qui rejoint les observations de Huang et al., qui ne retrouvent pas de différence significative selon le type de vascularite [50].

Par ailleurs, une méta-analyse récente a montré que les patients atteints de VAA présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs, incluant l'infarctus du myocarde (RR = 1,49), l'AVC (RR = 1,43), l'insuffisance cardiaque (RR = 1,63) et la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,79) [51].

De plus, Wallace et al. ont rapporté un risque de décès d'origine cardiovasculaire significativement plus élevé chez les patients MPO-ANCA positifs comparés aux PR3-ANCA positifs (HR = 5,0 ; $p = 0,03$), avec un SMR cardiovasculaire estimé à 3,0 dans ce groupe [52].

Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette surmortalité observée chez les patients MPO-ANCA positifs : un âge plus avancé au moment du diagnostic, une atteinte rénale plus fréquente

et plus sévère : deux éléments connus pour majorer le risque cardiovasculaire [52,50], mais aussi l'inflammation chronique de bas grade, moins bruyante mais persistante, pourrait également contribuer à une athérosclérose silencieuse. Enfin, une atteinte coronaire directe liée à la vascularite est aussi suspectée, bien que souvent sous-estimée [53].

Ainsi, malgré l'absence de différence significative entre les types d'ANCA dans notre série, la littérature souligne l'existence d'un risque cardiovasculaire élevé chez les patients atteints de VAA, en particulier chez les MPO-ANCA positifs.

L'atteinte pulmonaire

Dans notre étude, les manifestations pulmonaires sont présentes chez (17.02%) des patients. Cette fréquence relativement modeste peut paraître inférieure aux données de la littérature, qui rapportent des taux d'atteinte pulmonaire variant selon le type de VAA. En effet, selon Alba et al, l'atteinte pulmonaire concerne (85 à 90 %) des patients atteints de GPA, alors qu'elle est observée dans (25 à 55 %) des cas de PAM [54]. De même, Sacoto et al rapportent une fréquence de (67 à 85 %) pour la GPA, contre (30 à 50 %) pour la PAM [55].

Dans notre série, bien que la majorité des patients soient PR3-ANCA positifs ce qui oriente en faveur de la GPA, pathologie souvent associée à une atteinte pulmonaire [7,8]. Il est possible que cette manifestation ait été sous-estimée ou sous-explorée, comme le suggèrent Greenan et al. Ces auteurs ont noté que, malgré une fréquence élevée de symptômes pulmonaires chez les patients atteints de VAA, seuls (**21 %**) présentaient une atteinte pulmonaire confirmée par

imagerie, en raison d'une exploration respiratoire souvent incomplète [58].

Sur le plan clinique, les patients de cette sous-catégorie présentent majoritairement une dyspnée (31,25%), une toux et une hémoptysie (25%). Ces manifestations respiratoires sont cohérentes avec les données de la littérature, comme le rapportent Kitching et al., ces signes sont souvent le reflet d'une capillarite pulmonaire ou d'une hémorragie alvéolaire secondaire à des lésions nécrosantes des micro-vaisseaux pulmonaires [2]. Néanmoins, les fréquences calculées sont inférieures à celles observées dans une large cohorte espagnole, où l'atteinte pulmonaire concernait 54,5 % des patients, avec 34,3 % d'hémoptysie et 36,7 % d'insuffisance respiratoire, dont près de 9 % nécessitaient une ventilation mécanique [36]. Cette comparaison suggère une atteinte respiratoire possiblement moins sévère dans notre série, bien que l'hémoptysie reste un signe d'alerte important.

Dans notre étude un patient présentait une dyspnée sévère secondaire à un cœur pulmonaire chronique survenu dans un contexte d'une atteinte respiratoire progressive qui a évolué vers le décès du patient, illustrant ainsi la sévérité potentielle de l'atteinte pulmonaire au cours des VAA.

Les atteintes pulmonaires étaient significativement plus fréquentes chez les patients MPO-ANCA (36,36 %) comparativement aux PR3-ANCA (12 %) ($p=0,0211$), ce qui reflète une prédominance de l'atteinte respiratoire dans ce sous-groupe. L'atteinte interstitielle, bien que numériquement plus présente chez les MPO-ANCA (4,54 % vs 2,66 %), ne montrait pas de différence statistiquement significative ($p=0,542$). Ces résultats sont cohérents avec ceux

rapportés par Cornec et al, qui soulignent une association plus marquée des MPO-VAA avec la fibrose pulmonaire et les infiltrats pulmonaires, tandis que les PR3- VAA se caractérisent davantage par des nodules, des cavitations et des hémorragies intra-alvéolaires [12]. Hilhorst et al confirment également cette distinction qualitative [35]. Toutefois, notre étude met en évidence une fréquence nettement plus élevée dans le groupe MPO-ANCA, ce qui suggère que, dans certaines populations, les manifestations pulmonaires peuvent non seulement différer par leur nature, mais aussi par leur fréquence. D'ailleurs, Hong et al soulignent la variabilité inter-études concernant la prévalence des atteintes pulmonaires, en partie liée aux différences géographiques, méthodologiques ou à la définition des lésions pulmonaires [30].

Les atteintes ORL

Les atteintes ORL, dermatologiques, digestives, ophtalmiques et générales étaient peu fréquentes dans notre série. Ce constat pourrait refléter un biais de recrutement vers les formes viscérales sévères, hospitalisées, ainsi que par une prise en charge préférentielle de ces atteintes en consultation ou en milieu ambulatoire et de leur nature transitoire et souvent peu symptomatiques.

Par exemple, l'atteinte ORL, typique de la GPA, n'était que marginalement retrouvée (11,70%), contrairement à l'étude DCVAS, qui la rapporte dans (71,7 %) des GPA. Les données du FVSG mentionnent également une fréquence de (29,5 %) chez les PR3-ANCA, contre (11,1 %) chez les MPO-ANCA dans une série allemande [2,57,58].

Les atteintes ORL sont fréquentes dans la GPA et GEPA, touchant jusqu'à 70 %, 60%

des patients respectivement et pouvant être inaugurales [59]. Elles se traduisent par une rhinite chronique (obstruction nasale, croûtes, épistaxis), une sinusite chronique, ainsi que, plus rarement, par des ulcérations buccales ou une hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales. Dans la littérature, une association significative a été rapportée entre les atteintes ORL et la positivité aux PR3-ANCA (66,7 % vs 23,8 % pour MPO-ANCA ; $p < 0,05$) [60]. Cette prédominance PR3 est également retrouvée dans les atteintes des glandes salivaires, avec une positivité aux PR3-ANCA dans 72 % des cas, contre seulement 6 % pour les MPO-ANCA [61]. Dans notre étude, les atteintes ORL comprenait des cas de sinusite, rhinite, épistaxis, hypertrophie des glandes salivaires et sialadénite lymphocytaire. Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre ces atteintes ORL et les types d'ANCA (PR3-ANCA : 18,18 % ; MPO-ANCA : 9,33 % ; $p = 0,2638$). Toutefois, deux patients présentant une atteinte des glandes salivaires étaient positifs aux PR3-ANCA, ce qui reste en accord partiel avec les données de la littérature.

L'atteinte ophtalmique

Dans notre série, (18,09 %) des patients présentaient une atteinte ophtalmique, soit une fréquence inférieure à celle rapportée dans la littérature [62,57,63]. En effet, l'étude multicentrique de Junek portant sur 1441 malades atteints de VAA, relève une prévalence globale de (23,1 %) d'atteintes oculaires, avec une part particulièrement importante dans la GPA (32,7 %) [64]. De façon intéressante, l'atteinte ophtalmologique inflammatoire (incluant sclérite, uvéite, diplopie et œdème papillaire, etc.) est

significativement plus associée au groupe PR3-ANCA (17,33 % vs 0 % ; $p = 0,0359$), ce qui est en accord avec les résultats de plusieurs auteurs qui soulignent une prévalence plus élevée des atteintes oculaires dans ce groupe [35,39,30]. Plusieurs études ont rapporté une association statistiquement significative entre les atteintes ORL et oculaires ($p < 0,05$) [63,62]. Cette association pourrait s'expliquer par la proximité anatomique entre les structures ORL et oculaires, ainsi que par un mécanisme inflammatoire commun résultant de l'extension d'un processus granulomateux ORL de voisinage [62]. Toutefois, dans notre étude, aucune corrélation significative n'a pu être établie entre ces deux atteintes, ce qui pourrait s'expliquer par la faible fréquence des atteintes ORL dans notre série (11.07%).

Autres atteintes

Les données de la littérature indiquent que les atteintes extra-rénales plus marquées chez les patients PR3-ANCA [30,35,65]. Néanmoins, notre analyse montre que certaines atteintes extra-rénales (cutanée, pulmonaire) sont significativement plus fréquentes dans le groupe MPO-ANCA.

En particulier, l'atteinte dermatologique pourtant décrites dans (34,7 %) des GPAet(24 %) des PAM [66] étaient peu représentées (17.02%). Elle s'est toutefois révélée significativement plus fréquente dans le groupe MPO (36,36 % vs 4 % ; $p = 0,0002$), ce qui va à l'encontre des données qui l'associent souvent aux formes PR3 [30,67]. De même, l'atteinte pulmonaire (incluant hémoptysie, dyspnée, toux) était également plus fréquente chez les patients MPO-ANCA positifs (36,36 % vs 12 % ; $p = 0,0211$). Ces résultats suggèrent que, dans notre population,

le profil MPO est associé à une atteinte systémique significative, contrairement aux descriptions classiques qui les présentent comme plus « rénaux » et moins systémiques [65,30]. Dans notre série, l'atteinte digestive a été observée chez (9,57%) des patients. Cette fréquence est globalement proche, mais diffère légèrement de celle rapportée dans une large cohorte européenne issue de six registres nationaux, où les atteintes digestives concernaient (13,4%) des patients ($n = 5\ 282$) [68].

Enfin, bien que les manifestations générales soient peu détaillées dans notre série, elles sont largement représentées dans les grandes cohortes internationales. Dans l'article de Kitching et al, la fièvre est rapportée chez (38,5 % à 44,3 %) des patients PR3-ANCA, la fatigue dans (56,4 % à 66,2 %), et l'amaigrissement dans près de (47 %) des cas [2].

Par ailleurs, d'autres analyses d'associations entre variables cliniques et immunologiques ont été réalisées. Bien que non discutées en détail dans le présent texte, leurs résultats sont présentés dans un tableau récapitulatif en annexe (Annexe 4).

Au cours de notre étude, deux axes d'analyse ont émergé chez un sous-groupe de nos patients, en raison de leur apport potentiel à la compréhension globale des VAA : Le premier axe, d'ordre clinique, s'intéresse aux associations entre les VAA et d'autres maladies auto-immunes. Bien que ces situations de chevauchement soient peu fréquentes, elles interrogent sur l'existence éventuelle d'un terrain auto-immun commun, et soulignent la complexité et l'hétérogénéité des phénotypes cliniques observés.

Le second axe, à dominante **biologique**, porte sur deux volets : d'une part, l'évaluation des marqueurs de l'inflammation ainsi que des fractions du complément, et d'autre part, la comparaison des méthodes de détection des ANCA.

Ces aspects sont présentés en détail dans les sections suivantes.

Associations avec les autres maladies auto-immunes

L'évaluation de l'association entre la présence des ANCA et celle des ANA a révélé une positivité chez 4,12 % des patients MPO-ANCA et 16,49 % des patients PR3-ANCA. Toutefois, cette association n'était pas statistiquement significative ($p= 0.7480$), suggérant l'absence de lien fort entre la positivité ANA et le type d'ANCA.

Cependant, des associations non fortuites sont bien décrites entre certaines connectivites et les VAA, notamment avec les anti-MPO, suggérant ainsi l'existence d'un terrain immunologique commun favorisant la poly auto-immunité [42,69]. Cette dernière semble résulter de plusieurs mécanismes immunopathologiques. Parmi eux, une dérégulation globale du système immunitaire, une prédisposition génétique, ainsi qu'un défaut d'élimination des NETs.

Concernant les connectivites, Il est intéressant de noter que dans notre série, un patient présentait une association rare entre une VAA (PR3-ANCA positifs) et une sclérodémie systémique. Le tableau clinique était évocateur, associant une **sclérose** cutanée diffuse, un phénomène de Raynaud, ainsi que des troubles trophiques.

Deux patients présentaient une association

entre LES et VAA dans notre cohorte, l'un positif aux PR3-ANCA, l'autre aux MPO-ANCA. Sur le plan clinique, les deux cas étaient marqués par des signes cutanés évocateurs du lupus, en particulier un érythème malaire caractéristique ainsi qu'une nette positivité du DNA. Bien que le nombre de cas rapportés dans la littérature associant LES et VAA reste faible, cette coexistence semble survenir plus fréquemment qu'une simple coïncidence entre deux maladies indépendantes [70]

De plus, dans notre série, un patient présentait une PR associée à une vascularite à ANCA, avec une double positivité PR3-ANCA et MPO-ANCA. Ce type d'association est rare, mais bien décrit dans la littérature. Selon Martín-Nares et al, la PR constitue l'association auto-immune la plus fréquemment, représentant jusqu'à 39 % des cas recensés dans certaines séries [69].

Concernant les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, Dans notre cohorte, deux patientes présentaient une hypothyroïdie auto-immune de type Hashimoto, l'une avec une positivité aux PR3-ANCA, l'autre aux MPO-ANCA. Cette association, bien que peu fréquente, est documentée dans la littérature, notamment dans l'étude de Hashimoto et al, qui souligne une prévalence accrue des anticorps anti-MPO chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune. Un mimétisme antigénique a été proposé pour expliquer cette coexistence, en raison des similitudes structurales entre la thyroperoxydase (TPO) et la myéloperoxydase (MPO) [71].

Réaction inflammatoire et sérotype ANCA

Dans notre série, une réponse inflammatoire biologique, définie par l'élévation de la CRP, de

la vitesse de sédimentation (VS) et des anomalies de l'électrophorèse des protéines sérique (EPS), a été observée chez (32.97%) de nos patients, avec (40.91%) patients MPO-ANCA et chez (29.33%) des patients PR3-ANCA. Bien que cette atteinte semble plus fréquente dans le groupe MPO-ANCA, la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,2548$).

Ce résultat suggère que l'intensité de la réponse inflammatoire systémique ne diffère pas significativement entre les deux phénotypes sérologiques, en dépit de leurs particularités cliniques.

Des études multicentriques avec des effectifs plus importants et une évaluation standardisée de l'activité de la maladie seraient nécessaires pour affiner ces observations et mieux définir le lien entre profil immunologique et réponse inflammatoire dans les VAA.

Les fractions du Complément

Dans notre cohorte, parmi les patients ayant bénéficié de l'évaluation des fractions du complément, une valeur normale des fractions C3 et C4 a été observée chez 40% et 60% des patients respectivement. Par ailleurs, une diminution des taux de C3 a été observée chez 26.67% de ces patients, tandis que C4 est abaissé chez 6.67%. Cependant, l'interprétation de ces résultats doit être réalisée avec prudence. En effet, les fractions du complément sont très sensibles aux conditions de prélèvement et de conservation. Un délai trop long entre le prélèvement sanguin et le dosage peut entraîner une dégradation rapide de ces protéines, ce qui peut fausser les résultats.

Ainsi, sans garantie sur le respect strict des délais et des conditions pré-analytiques, il demeure difficile de tirer des conclusions par rapport à l'hypocomplémentémie.

La littérature récente suggère néanmoins qu'une hypocomplémentémie, notamment en C3, est associée à un pronostic rénal défavorable, une activité de maladie accrue, voire une surmortalité [72,73]. Cette baisse sélective du C3 suggère une activation préférentielle de la voie alterne du complément, renforçant le rôle de cette dernière dans la physiopathologie des VAA, notamment des formes MPO-ANCA [74].

Ces observations soulignent toutefois l'intérêt potentiel d'une exploration approfondie du rôle du complément dans les VAA. Une étude prospective incluant une cohorte plus large et un contrôle rigoureux des conditions pré-analytiques, serait nécessaire pour mieux évoluer l'implication des diminutions de C3 au cours des VAA et leur valeur pronostique ou diagnostique éventuelle.

IFI et ELISA

Afin de tester nos patients sur les lames IFI-ANCA, nous avons réalisé une analyse ciblée sur un sous-groupe de 19 patients présentant un ANCA positif par ELISA, comprenant 14 patients inclus dans la cohorte prospective, auxquels s'ajoutaient 5 échantillons supplémentaires disponibles de la phase rétrospective.

L'objectif était d'évaluer l'aspect de la fluorescence sur différentes coupes et comparer les résultats obtenus par les deux techniques l'IFI et l'ELISA. Dans notre série, l'IFI était positive dans 15 cas sur 19.

La spécificité de l'IFI n'a pu être déterminée, car tous les patients testés étaient positifs à l'ELISA, ne permettant pas l'inclusion de vrais négatifs.

Parmi les 13 patients positifs à l'IFI, 9 présentaient un aspect cytoplasmique [c-ANCA] et 4 un aspect périnucléaire [p-ANCA].

Des discordances entre phénotype IFI et profil ELISA ont également été observées ; deux patients présentaient les deux anticorps (PR3-ANCA et MPO-ANCA) à l'ELISA, mais l'IFI montrait un aspect C-ANCA.

Ces observations s'inscrivent dans un contexte où la sensibilité de l'IFI est connue pour être inférieure à celle de l'ELISA, variant de 67 à 78 % selon les études. Ainsi, l'association des deux techniques (IFI + ELISA) est actuellement recommandée afin d'optimiser la sensibilité (jusqu'à 92 %) et la spécificité (jusqu'à 99 %) [78].

La dilution initiale de nos sérums était de 1/10ème. L'observation microscopique a permis d'évaluer l'aspect de la fluorescence, sans poursuite du titrage. Ainsi le titre exact des ANCA n'a pas été déterminé en raison du nombre limité des tests, le manque de recul vis à vis des lames IFI utilisées donc seule une estimation qualitative a été faite.

Une analyse comparative a été réalisée entre les concentrations en anticorps (PR3-ANCA ou MPO-ANCA) obtenues par ELISA et l'intensité de la fluorescence observée (IFI) chez 19 patients.

Les intensités de fluorescence ont été classées en quatre niveaux ordonnés : éteint, très faible, faible et moyenne ou forte

fluorescence. Malgré une tendance attendue à l'augmentation de la fluorescence avec la concentration d'anticorps, les données ont montré une variabilité importante. Par exemple, une fluorescence C-ANCA nette a été observée chez un patient avec une concentration modérée de PR3-ANCA à 21 UI/ml, alors qu'à l'inverse, aucune fluorescence n'a été détectée chez un autre patient avec une concentration élevée de PR3-ANCA à 79 UI/ml. De même, des intensités faibles ou très faibles ont parfois été associées à des titres supérieurs à 80 UI/ml.

Parmi les patients testés par IFI ANCA, un patient présentait de manière inattendue un marquage nucléolaire sur les cellules HEp-2 présentes sur la lame. Après échange avec son médecin traitant, un ANA screening ainsi qu'une identification des auto-anticorps ont été réalisés, révélant la présence d'anticorps anti-Scl-70.

Ces observations renforcent l'intérêt d'une approche combinée, associant IFI et ELISA, pour améliorer la sensibilité globale du diagnostic des vascularites à ANCA.

Pour pouvoir tirer des conclusions plus pertinentes sur la sensibilité et la spécificité de la technique IFI pour la recherche des ANCA ainsi que sa corrélation avec la technique ELISA, il est intéressant de mener une analyse sur une cohorte plus large en incluant des témoins négatifs et positifs et faire des corrélations entre les titres et les concentrations et effectuer des tests de corrélations entre les titres et les concentrations.

Pour l'un des patients ayant bénéficié de l'IFI-ANCA, lors de l'observation de la fluorescence sur le quadrant comportant les cellules HEp2, un aspect nucléolaire a pu être observé. Suit à ça

le médecin a été contacté et un screening ANA suivi d'une identification des cibles antigéniques ont été effectués permettant la détection des Sc170.

5. Conclusion

En conclusion, cette étude a permis de mieux caractériser les profils cliniques et immunologiques des VAA. Elle met en évidence une distribution sérologique inattendue, marquée par une prédominance des PR3-ANCA, en contraste avec les données algériennes antérieures. Par ailleurs, la fréquence élevée des atteintes rénales, notamment chez les patients MPO-ANCA, confirme le tropisme rénal bien établi dans la littérature. L'analyse des corrélations met en évidence des associations significatives : l'atteinte rénale et pulmonaire est corrélée aux MPO-ANCA, l'atteinte ophtalmologique inflammatoire aux PR3-ANCA, et l'atteinte dermatologique également aux MPO-ANCA. Par ailleurs, la forte demande de dosage des ANCA (2 887 tests pour 94 cas positifs) met en évidence une utilisation encore peu ciblée, nécessitant une meilleure rationalisation des prescriptions.

Plusieurs points forts sont à souligner. L'étude repose sur une cohorte représentative de la population hospitalière régionale, incluant des patients adressés par divers services cliniques, reflétant la diversité des présentations initiales. Elle propose également une analyse détaillée des associations cliniques et immunologiques, un aspect encore peu exploré en Algérie. La phase prospective a été enrichie par des explorations immunologiques complémentaires.

Certaines limites doivent être prises en

compte, notamment le caractère monocentrique de l'étude, un biais de recrutement vers les formes sévères hospitalisées, la taille réduite de la phase prospective, ainsi que les fluctuations de disponibilité des réactifs pendant la période rétrospective.

Ces résultats ouvrent plusieurs perspectives : approfondir le lien entre VAA et terrain auto-immun (notamment en cas de double positivité ANA/ANCA), évaluer l'implication du complément (C3) dans la sévérité ou le pronostic, et comparer de manière plus rigoureuse les techniques IFI et ELISA sur une cohorte plus large, incluant des témoins, pour affiner les performances diagnostiques et leur corrélation avec les taux d'anticorps.

Bibliographie

1. **Salvati L, Palterer B, Lazzeri E, Vivarelli E, Amendola M, Allinovi M, et al.** Presentation and progression of MPO-ANCA interstitial lung disease. *Journal of Translational Autoimmunity*. 1 juin 2024;8:100235.
2. **Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al.** ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 27 août 2020;6(1):71.
3. **Geetha D, Jefferson JA.** Anca-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. janv 2020;75(1):124-37.
4. **Jennette JC, Nachman PH.** Anca glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6 oct 2017;12(10):1680-91.
5. **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 & Rheumatism*. janv 2013;65(1):1-11.
6. **Tsukui D, Kimura Y, Kono H.** Pathogenesis and pathology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis. *Journal of Translational Autoimmunity* . 2021;4:100094.
7. **Salvador F.** ANCA associated vasculitis. *European Journal of Internal Medicine*. avr 2020;74:18-28.
8. **Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D.** Anca-associated vasculitis: an update. *JCM*. 1 avr 2021;10(7):1446.
9. **Predecki M, Pusey CD.** Recent advances in understanding of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *F1000Res*. 19 juill;7:1113.
10. **Redondo-Rodriguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, Manrique-Arija S, Mucientes A, Fernández-Nebro A.** Systematic review and metaanalysis of worldwide incidence and prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody (Anca) associated vasculitis. *J Clin Med*. 4 mai 2022;11(9):2573.
11. **Kronbichler A, Lee KH, Denicolo S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al.** Immunopathogenesis of anca-associated vasculitis. *IJMS*. 3 oct 2020;21(19):7319.
12. **Cornec D, Gall ECL, Fervenza FC, Specks U.** ANCA-associated vasculitis — clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol*. oct 2016;12(10):570-9.
13. **Witko-Sarsat V, Rocccbianca A, Mouthon L.** Le polynucléaire neutrophile dans les vascularites associées aux ANCA. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 avr 2014;2014(462):47-58.
14. **Jennette JC, Falk RJ.** Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. août 2014 ;10(8):463-73.
15. **Pendergraft WF, Nachman PH.** Recent pathogenetic advances in ANCA-associated vasculitis. *La Presse Médicale*. juin 2015;44(6):e223-9.
16. **Kallenberg CGM.** Pathogenesis of anca-associated vasculitis, an update. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 1 oct 2011;41(2):224-31.
17. **Paroli M, Gioia C, Accapezzato D.** New insights into pathogenesis and treatment of anca-associated vasculitis: autoantibodies and beyond. *Antibodies* .21 mars 2023;12(1):25.
18. **Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.** Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. févr 2019;15(2):91-101.
19. **Schreiber A, Kettritz R.** The neutrophil in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *J Leukoc Biol*. oct 2013;94(4):623-31.
20. **Shiratori-Aso S, Nakazawa D.** The involvement of NETs in ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol*. 14 sept 2023;14.
21. **Augusto JF, Brilland B.** Physiopathologie des vascularites à ANCA. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 juin;19(S1):30-8.
22. **Neurologic involvement in anca-associated vasculitis: data from multicenter longitudinal observational study. ACR Meeting Abstracts.**
23. **Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH.** Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *The Lancet*. 17 févr 2024;403(10427):683-98.
24. **Rathmann J, Mohammad AJ.** Classification criteria for anca associated vasculitis – ready for prime time? *Curr Rheumatol Rep*. 1 sept 2024;26(9):332-42.
25. **Imai Y, Ota Y, Matsumoto K, Akiyama M, Suzuki K, Kaneko Y.** Performance of the 2022 ACR/EULAR classification criteria in comparison with the European Medicines Agency algorithm in ANCA-associated vasculitis. *The Journal of Rheumatology*. 1 sept 2024.

26. **GACEM Halima, CHEKAARI Rania H, Chekaari R, Cherguelaine K (promoteur)**. Description immunoclinique des patients atteints de vascularite à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (Anca) [Thesis]. Université de Blida 1, Faculté de Médecine; 2023.
27. **Gadiri S, H M, A AKA and A**. Anca vasculitis in algeria. *MJIM*. 7 févr 2019;3(1):73-7.
28. **Mohammad AJ, Segelmark M**. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (Anca)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol*. juill 2014;41(7):1366-73.
29. **Windpessl M, Bettac EL, Gauckler P, Shin JI, Geetha D, Kronbichler A**. Anca status or clinical phenotype - what counts more? *Curr Rheumatol Rep*. 28 avr 2021;23(6):37.
30. **Hong Y, Shi P, Liu X, Yang L, Li K, Xu F, et al**. Distinction between MPO-ANCA and PR3-ANCA-associated glomerulonephritis in Chinese patients: a retrospective single-center study. *Clin Rheumatol*. 1 juin 2019;38(6):1665-73.
31. **Ono N, Niuro H, Ueda A, Sawabe T, Nishizaka H, Furugo I, et al**. Characteristics of MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multi-center study in Japan. *Rheumatol Int*. 1 mars 2015;35(3):555-9.
32. **Wallace ZS, Miloslavsky EM**. Management of ANCA associated vasculitis. *BMJ*. 18 mars 2020;368:m421.
33. **Bantis K, Stangou MJ, Kalpakidis S, Nikolaidou C, Lioulios G, Mitsoglou Z, et al**. Different types of anca determine different clinical phenotypes and outcome in anca-associated vasculitis(Aav). *Front Med*. 21 janv 2022
34. **Franssen CFM, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Gans ROB, De Jong PE, Hoorntje SJ, et al**. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney International*. 1 juin 2000;57(6):2195-206.
35. **Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JWC, Limburg Renal Registry**. Proteinase 3-anca vasculitis versus myeloperoxidase-anca vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. oct 2015;26(10):2314-27.
36. **Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Martínez-Valle F, et al**. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)*. févr 2017;96(8):e6083.
37. **Li J, Zheng W, Yang Y, Zhao J, Li M, Wang Y, et al**. Clinical characteristics of adult patients with systemic vasculitis: data of 1348 patients from a single center. *Rheumatol Immunol Res*. 28 sept 2021;2(2):101-12.
38. **Cartery C, Puigrenier S, Bitton L, Gnemmi V, Quemeneur T, Vandebussche C**. Impact de la spécificité des ANCA sur la survie rénale : à propos d'une série rétrospective observationnelle multicentrique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 sept 2018;14(5):348-9.
39. **Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hagelucken C, Hoorntje S**. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. *J Intern Med*. sept 1998;244(3):209-16.
40. **Bloom JL, Pickett K, Silveira L, Fuhlbrigge RC, Cuthbertson D, Akuthota P, et al**. The association between age at diagnosis and disease characteristics and damage in patients with anca-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. déc 2023;75(12):2216-27.
41. **Jaziri F, Najjar M, Barbouche S, Mahfoudhi M, Eleuch M, Khedher M, et al**. Manifestations ostéo-articulaires au cours des vascularites à ANCA : à propos de 65 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2015 ;36:A158.
42. **Brevet P, Curie A, Princivil C, Zarnitsky C, Alcaix D**. Vasculites à ANCA précédées d'une atteinte articulaire isolée. À propos de deux cas et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2021;42(9):650-3.
43. **Pritchard MH**. Wegener's granulomatosis presenting as rheumatoid arthritis (Two cases). *Proc R Soc Med*. juill 1976;69(7):501-4.
44. **Alba MA, Jennette JC, Hu Y, Poulton CJ, Blazek L, Derebail VK, et al**. Relevance of combined clinicopathologic phenotype and antineutrophil cytoplasmic autoantibody serotype in the diagnosis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Kidney Int Rep*. déc 2022;7(12):2676-90.
45. **Hessels AC, Hoeven JH van der, Sanders JSF, Brouwer E, Rutgers A, Stegeman CA**. Leg muscle strength is reduced and is associated with physical quality of life in Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *PLOS ONE*. févr 2019;14(2):e0211895.

46. **Oiwa H, Kurashige T.** Muscle weakness as a presenting symptom in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* juill 2018;5(2):139-41.
47. **Quintero-Giraldo LP, Barahona-Correa J, Corredor-Orlandelli D, García-Alfonso C, Herrera-Leaño N, Fernández-Ávila DG.** Nervous system involvement in ANCA-associated vasculitis: Single center experience from Latin America. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1 août 2025 ;73:152751.
48. **Wludarczyk A, Szczeklik W.** Neurological manifestations in ANCA-associated vasculitis - assessment and treatment. *Expert Rev Neurother.* août 2016;16(8):861-3.
49. **Kawamura T, Usui J, Kaneko S, Tsunoda R, Imai E, Kai H, et al.** Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. *BMC Nephrology.* 25 nov 2017 18(1):337.
50. Prevalence and prognostic relevance of cardiovascular involvement in anca-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *ACR Meeting Abstracts.*
51. **Goyal A, Abbasi HQ, Mashkooor Y, Khan AM, Sulaiman SA, Daoud M, et al.** Assessment of cardiovascular risk in patients with ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention.* 1 déc 2024 23:200334.
52. **Wallace ZS, Fu X, Harkness T, Stone JH, Zhang Y, Choi H.** All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford).* 1 sept 2020;59(9):2308-15.
53. **Nygaard L, Polcwiartek C, Nelveg-Kristensen KE, Carlson N, Kristensen S, Torp-Pedersen C, et al.** Long-term cardiovascular outcomes and temporal trends in patients diagnosed with ANCA-associated vasculitis: a Danish nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford).* 1 févr 2023;62(2):735-46.
54. **Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, et al.** Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmunity Reviews.* 1 juill 2017;16(7):722-9.
55. **Sacoto G, Boukhilal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D.** Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *La Presse Médicale.* 1 oct 2020;49(3):104039.
56. **Greenan K, Vassallo D, Chinnadurai R, Ritchie J, Shepherd K, Green D, et al.** Respiratory manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Clin Respir J.* janv 2018;12(1):57-61.
57. **Puéchal X, Iudici M, Pagnoux C, Cohen P, Hamidou M, Aouba A, et al.** Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French Vasculitis Study Group Registry. *RMD Open.* mars 2022;8(1):e002160.
58. **Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nölle B, Both M, et al.** Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford).* janv 2016;55(1):71-9.
59. **Pouchot J, Moya-Plana A, Bonfils P, Arlet JB.** Manifestations ORL et maladies systémiques. *Revue du Rhumatisme Monographies.* 1 févr 2013 ;80(1):15-9.
60. **Kim S, Kim J, Kang S, Shim SC, Yoo SJ.** AB0593 Anca-associated vasculitis with both MPO-ANCA and PR3-ANCA shares characteristics of ANCA-associated vasculitis with single ANCA. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 2017 ;76:1259.
61. **Akiyama M, Takanashi S, Takeuchi T, Kaneko Y.** Salivary gland involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* nov 2021;20(11):102940.
62. **Ben Salem T, Lajmi M, Ben Ghorbel I, Houman MH, Lamloum M.** Les atteintes oculaires au cours des vascularites à ANCA. *La Revue de Médecine Interne.* 1 juin;39:A212-3.
63. **Masson E.** EM-Consulte. Manifestations oculaires des vascularites à ANCA : données issues d'une étude de cohorte multicentrique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1260794/manifestations-oculaires-des-vascularites-a-anca-d>
64. **Junek ML, Zhao L, Garner S, Cuthbertson D, Pagnoux C, Koenig CL, et al.** Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 5 juill 2023;62(7):2517-24.
65. **Sinico RA, Sabadini E, Boeri R, Bonacina E.** Renal involvement in systemic vasculitis. *Contrib Nephrol.* 2001;(136):100-24.
66. **Rubenstein E.** Épidémiologie descriptive et clinique des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (Anca) : prévalence et classification phénotypique [Internet] [These de doctorat]. Université Paris Cité; 2023.
67. **Micheletti RG, Chiesa Fuxench Z, Craven A, Watts RA, Luqmani RA, Merkel PA, et al.** Cutaneous manifestations of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* oct 2020;72(10):1741-7.

68. **Gisslander K, Rutherford M, Aslett L, Basu N, Dradin F, Hederman L, et al.** Data quality and patient characteristics in European ANCA-associated vasculitis registries: data retrieval by federated querying. *Ann Rheum Dis.* janv 2024 ;83(1):112-20.
69. **Martín-Nares E, Zuñiga-Tamayo D, Hinojosa-Azaola A.** Prevalence of overlap of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with systemic autoimmune diseases: an unrecognized example of poliautoimmunity. *Clin Rheumatol.* janv 2019;38(1):97-106.
70. **Hervier B, Hamidou M, Haroche J, Durant C, Mathian A, Amoura Z.** Systemic lupus erythematosus associated with ANCA-associated vasculitis: an overlapping syndrome? *Rheumatol Int.* oct 2012;32(10):3285-90.
71. **Wilding A, Smith R, Jayne D, Segelmark M, Mohammad AJ.** Thyroid disease in ANCA-associated vasculitis: a clinical and epidemiological study. *RMD Open.* 30 avr 2024;10(2):e003996.
72. **Lucientes-Continente L, Fernández-Juárez G, Márquez-Tirado B, Jiménez-Villegas L, Acevedo M, Cavero T, et al.** Complement alternative pathway determines disease susceptibility and severity in antineutrophil cytoplasmic antibody (Anca)-associated vasculitis. *Kidney International.* 1 janv;105(1):177-88.
73. **Srinivisa V.** Complement in ANCA vasculitis, insights on pathophysiology and targeted therapies. *MRAJ.* 2024 ; 12(8).
74. **Chen M, Jayne DRW, Zhao MH.** Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol.* juin 2017;13(6):359-67.
75. **Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, Wongpiyabovorn J, Deekajorndech T, Wright HL, et al.** Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clin Rheumatol.* .avr 2018;37(4):875-84.

Annexe 1: Fiche de renseignement.

Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohamed de Tizi Ouzou

Service d'IMMUNOLOGIE

Unité auto immunité

Fiche de renseignements pour exploration des maladies Auto-immunes

N° Fiche navette:

Nom : Prénom : Age :

Service : Date du prélèvement :

Cachet du médecin traitant : TEL :

Date de début des troubles :

Signes Cliniques :

Données biologiques :

Bilan immunologique antérieur :

Diagnostic : Suspecté Etabli Préciser :

Paramètres demandés

1- Exploration des connectivites :

- Recherche des anticorps anti nucléaires : Si recherche positive :
 - Dosage de l'anticorps anti ds DNA
 - Recherche d'anticorps anti antigènes nucléaires solubles (SSA, SSB, Sm, Snc/RNP, Scl-70, JO-1)
 - Recherche des anticorps anti CCP 3

2- Exploration du syndrome des anti phospholipides:

- Anticorps anti B2GPI (IgG/IgM): Anticorps anti Cardiolipines (IgG/IgM)

3- Exploration des Vascularites à ANCA:

- Anticorps anti MPO Anticorps anti PR3

4- Exploration des hépatopathies auto-immunes:

(Anticorps anti F-Actine, LKM-1, LC-1, Mitochondrie, gp210, Sp100)

5- Exploration de la maladie coeliaque:

- Anticorps anti transglutaminase (IgA) Anticorps anti gliadine

6- Exploration des myopathies auto-immunes:

(Jo-1, PL-7, PL-12, SRP, Mi-2, MDA-5, TIF1-gamma).

Prélèvement: 01 tube sec à jeun

Annexe 2 : Principes et modes opératoires des techniques utilisées.

1. ELISA Anti-MPO

Principe

Méthode quantitative basée sur la fixation des anticorps anti-MPO/ anti-PR3/ ANA sur des plaques pré-coatées, suivie d'une détection par enzyme (HRP) et substrat chromogène (TMB). La densité optique (DO) est proportionnelle à la concentration en anticorps.

Mode Opératoire

1. Incubation échantillon :
 - Dilution 1:101. Incuber 30 min.
2. Lavage : PBS-Tween 3×
3. Conjugué HRP : Incuber 30 min.
4. Lavage (identique).
5. Substrat TMB : Incuber 15 min (→ bleu).
6. Arrêt : Acide (→ jaune).
7. Lecture : DO à 450 nm.

2. Technique EUROLINE Anti-MPO/-PR3/-GBM (Immunoblot)

Principe

Méthode qualitative/semi-quantitative utilisant des **bandes de nitrocellulose** pré-coatées avec des antigènes purifiés (MPO, PR3, GBM). Les IgG spécifiques se lient aux antigènes et sont détectées via une réaction enzymatique (phosphatase alcaline) avec formation de bandes colorées (NBT/BCIP).

Mode Opératoire (Kit EUROLINE)

1. Préparation

- Diluer le tampon universel 1:10 dans H₂O distillée.
- Diluer le conjugué 1:10 dans le tampon universel.

2. Prétraitement

- Placer 1 bande/canal + 1,5 mL de tampon de blocage.
- Agiter 15 min (RT).
- 3. Incubation échantillon**
 - Diluer le sérum 1:101 dans tampon universel.
 - Ajouter 1,5 mL/canal. Incuber 15 min (agitation).
- 4. Lavage**
 - Aspirer + laver 3×5 min avec 1,5 mL de tampon universel.
- 5. Conjugué**
 - Ajouter 1,5 mL de conjugué dilué. Incuber 15 min.
- 6. Lavage** (identique).
- 7. Révélation**
 - Ajouter 1,5 mL de NBT/BCIP. Incuber 15 min (obscurité).
- 8. Arrêt**
 - Laver 3×1 min à l'eau distillée.
- 9. Lecture**
 - **Visuelle** : Comparer aux contrôles.
 - **Numérique** : Scanner avec EUROLiScan (codes MPG).

2. Immunodot (Kit EUROLiNE)

Principe

Variante multiplex de l'immunoblot où les antigènes (MPO, PR3, GBM) sont déposés en **points** sur une membrane. Permet une détection simultanée et rapide.

Mode Opérateur

- 1. Blocage**
 - Incuber la membrane 30 min dans du tampon de blocage (BSA 5%).
- 2. Échantillon**
 - Diluer le sérum 1:100 en PBS-Tween.

- Incuber 30 min sous agitation.
- 3. **Lavage**
 - 3×5 min en PBS-Tween.
- 4. **Conjugué**
 - Ajouter l'anti-IgG/HRP (30 min, agitation).
- 5. **Lavage** (identique).
- 6. **Révélation**
 - Ajouter TMB (5–10 min). Stopper à l'eau.
- 7. **Lecture**
 - **Positif** : Point coloré (intensité \geq contrôle).
 - **Scanner** : Logiciel EUROLinScan pour quantification.

3. Granulocyte Mosaic (IIFT)

Principe

Détection des ANCA (cANCA/pANCA) par immunofluorescence indirecte sur substrats combinés : granulocytes (éthanol/formol) + HEp-2.

Mode Opérateur (Kit FA 1201-1005-13)

Protocole :

1. **Dilution** : 1:10 en PBS-Tween.
2. **Incubation** : 25 μ L sur BIOCHIP (30 min, RT).
3. **Lavage** : PBS-Tween 5 min.
4. **Conjugué FITC** : 25 μ L (30 min, obscurité).
5. **Lavage** (identique).
6. **Montage** : Milieu de montage + lamelle.
7. **Lecture** :
 - **cANCA** : Fluorescence cytoplasmique (PR3).
 - **pANCA** : Fluorescence périnucléaire (MPO).

Tableau : Synthèse des techniques utilisées.

Technique	Kit / Fabricant	Antigènes détectés	Principe	Classe d'anticorps
ELISA (MPO/ PR3)	QUANTA Lite (INOVA Diagnostics)	MPO, PR3	Liaison Ag-Ac – révélation enzymatique – Spectrophotométrie (TMB)	IgG
ELISA (ANA screen)	QUANTA Lite (INOVA Diagnostics)	dsDNA, histone, Sm/RNP, SSA, SSB, Scl-70, centromère, PCNA, Jo-1, M2, ribosome	Liaison Ag-Ac – révélation enzymatique – Spectrophotométrie (TMB)	IgG
Immunodot / Blot (ANCA)	EUROLINE (EUROIMMUN)	MPO, PR3, GBM	Antigènes fixés sur membrane – révélation enzymatique – Colorimétrie (NBT/BCIP)	IgG
Immunoblot (ANA)	EUROLINE ANA Profile 3 (EUROIMMUN)	nRNP/Sm, Sm, SSA, Ro-52, SSB, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, dsDNA, nucleosomes, histones, ribosome, AMA-M2	Antigènes fixés sur membrane – révélation enzymatique -Colorimétrie (NBT/BCIP)	IgG
IFI	Lames PNN formol/éthanol + cellules HEp-2 (EUROIMMUN)	ANCA (C-ANCA, P-ANCA), ANA	Détection par immunofluorescence indirecte	IgG

Annexe 3 : Image illustrant la lame IFI utilisée.

