

P. Guilpain¹, Y. Chanseaud¹
 M.-C. Tamby¹, A. Mahr²
 A. Servettaz¹, L. Guillevin²
 L. Mouthon^{1,2}

Pathogénie des vascularites systémiques primitives (I) : vascularites ANCA-positives

Key points

Pathogenesis of primary systemic vasculitides (I): ANCA-positive vasculitides

- **The pathogenesis of different types of systemic vasculitis** positive for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) remains incompletely understood.
- **ANCA constitute a heterogeneous group of antibodies** that are associated with different types of small-vessel vasculitis, including Wegener's granulomatosis (WG), microscopic polyangiitis (MPA) and Churg-Strauss syndrome (CSS).
- **Anti-proteinase 3 ANCA** are present in more than 90% of patients with systemic WG, and anti-myeloperoxidase (MPO) ANCA in 50-75% of those with MPA and 40-60 % of those with CSS.
- **The pathogenic role of ANCA** has been well documented *in vivo*: passive transfer of anti-MPO ANCA in an MPO knockout mouse model immunized with MPO is sufficient to induce the disease. *In vitro*, mouse and human anti-proteinase 3 ANCA can activate neutrophils primed with TNF- α and contribute to vasculitic lesions.
- **T-cells are also involved**: type 1 helper cytokines have been detected in tissue lesions of limited forms of WG, while type 2 helper cytokines have been identified in its systemic forms.
- **Eosinophils may play a key role** in the development of vasculitic lesions in CSS, although this remains to be proved.

Points essentiels

- **La pathogénie des vascularites systémiques** associées aux anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) est incomplètement élucidée.
- **Parmi les vascularites ANCA-positives** qui intéressent les vaisseaux de petit calibre, on distingue la granulomatose de Wegener (GW), la polyangéite microscopique (MPA) et le syndrome de Churg et Strauss (SCS). Au cours de ces pathologies, les ANCA constituent un outil précieux d'aide au diagnostic.
- **Des ANCA dirigés contre la protéinase 3** sont détectés chez plus de 90 % des malades atteints de forme systémique de GW, tandis que des ANCA anti-myéloperoxydase (MPO) sont présents chez 60 à 75 % des malades atteints de MPA et 40 à 60 % des malades atteints de SCS.
- **Le rôle pathogène des ANCA** est bien documenté *in vivo*, et le transfert passif des ANCA anti-MPO est suffisant pour induire des lésions de glomérulonéphrite extra-capillaire dans un modèle de souris invalidées pour le gène de la MPO et immunisées avec cet antigène. *In vitro*, chez la souris et chez l'homme, les ANCA anti-protéinase 3 sont capables d'activer les polynucléaires neutrophiles en présence de TNF- α et contribuent à la survenue des lésions.
- **Des lymphocytes T (LT) pourraient jouer un rôle** dans la pathogénie de la GW, des LT helper de type 1 ayant été détectés dans les tissus de patients ayant une GW localisée, tandis que des LT helper de type 2 ont été identifiés au sein de lésions de vascularites de malades ayant une forme systémique de GW.
- **Les polynucléaires éosinophiles pourraient jouer un rôle** dans la pathogénie du SCS.

1 - Université Paris-Descartes, Faculté de médecine, UPRES EA 1833, site Cochin, Paris (75)

2 - Université Paris-Descartes, service de médecine interne, site Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris (75)

Correspondance:
Luc Mouthon,
 Service de médecine interne,
 Hôpital Cochin,
 27, rue du faubourg Saint-Jacques,
 75679 Paris Cedex 14
 Tél.: 0158411441
 Fax: 0158411450.
 luc.mouthon@cch.aphp.fr

P. Guilpain, Y. Chanseaud, M.-C. Tamby, A. Mahr,
 A. Servettaz, L. Guillevin, L. Mouthon
 Presse Med 2005; 34: 1013-22
 © 2005, Masson, Paris

Les vascularites systémiques constituent un groupe hétérogène de maladies, défini par l'existence de lésions inflammatoires de la paroi vasculaire. Les lésions vasculaires peuvent être à l'origine de signes cliniques qui vont varier en fonction de la localisation, du calibre des vaisseaux intéressés, et du (des) mécanisme(s) pathogénique(s) impliqué(s). Les vascularites systémiques primitives surviennent, par définition, isolément; les vascularites secondaires peuvent être révélatrices ou compliquer l'évolution d'une maladie infectieuse, d'une connectivite, d'un cancer ou être secon-

dares à une prise médicamenteuse¹. Depuis la conférence de consensus de Chapel Hill en 1994², les vascularites systémiques primitives ont été classées en 3 groupes: les vascularites intéressant les vaisseaux de gros calibre (aorte et ses principales branches de division) caractérisées histologiquement par la présence de cellules géantes, et correspondant à la maladie de Horton et à la maladie de Takayasu; les vascularites intéressant les vaisseaux de moyen calibre (artères viscérales et leurs branches de division), avec mise en évidence de nécrose fibrinoïde au sein de la paroi artérielle, compre-

Glossaire

Ac	anticorps
Akt	sérine/thréonine kinase (ou <i>protein kinase B</i>)
□1-AT	□ 1-antitrypsine
ANCA	Ac anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile
CE	cellule endothéliale
ELAM-1	<i>endothelial-leucocyte adhesion molecule-1</i>
ERK	<i>extracellular signal regulated protein kinase</i>
Fc	fragment constant
GTP	guanidine triphosphate
GTPase p21 (ras)	protéine p21 ras avec activité GTPase
GW	granulomatose de Wegener
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
Huvec	CE de veine ombilicale humaine normale
ICAM-1 et ICAM-2	<i>inter-cellular adhesion molecule-1 et 2</i>
IL	interleukine
JNK	<i>C-Jun N-terminal Kinase</i>
MAP Kinase	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
MPA	polyangéite microscopique
MPO	myéloperoxydase
NO	monoxyde d'azote
NF-□B	<i>nuclear factor □B</i>
PNN	polynucléaire neutrophile
PR3	protéinase 3
PI-3K	phospho-inositol-3 kinase
R-Fc□	récepteur Fc□
SCS	syndrome de Churg et Strauss
TAP	protéine de transport associée à l'apprêtement de l'antigène
TGF-□	<i>tissue growth factor □</i>
TNF-□	facteur nécrosant des tumeurs
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>

nant la périartérite noueuse (PAN) et la maladie de Kawasaki; les vascularites intéressant préférentiellement les vaisseaux de petit calibre (petites artères, artérioles, capillaires et veinules), elles aussi à l'origine de lésions de nécrose fibrinoïde. Au sein de ce dernier groupe, on distingue, d'une part, les vascularites résultant du dépôt de complexes immuns comme les vascularites des cryoglobulines et probablement le purpura rhumatoïde et, d'autre part, les vascularites associées à la détection d'anticorps (Ac) anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (PNN) (ANCA)⁵. Les ANCA, qui sont dirigés contre des composants des granules de sécrétion et des lysosomes des PNN, sont associés à la granulomatose de Wegener (GW)⁴, au syndrome de Churg et Strauss (SCS)⁵ et à la polyangéite microscopique (MPA)⁶.

Génétique et épidémiologie

Des facteurs génétiques et environnementaux pourraient jouer un rôle dans la survenue d'une vascularite systémique. Comme cela a été décrit dans la sclérose en plaques et le diabète de type 1 au cours desquels il existe un gradient décroissant du nord au sud de l'Europe⁷, l'incidence des vascularites ANCA-positives pourrait être

influencée par la localisation géographique^{8,9}. Ainsi, un gradient décroissant du nord au sud de l'Europe est trouvé dans le cas de la GW, alors qu'un gradient inverse est trouvé dans la MPA (*figure 1*).

Deux types de données, au moins, peuvent faire discuter des facteurs de susceptibilité génétique pouvant être à l'origine de la survenue d'une vascularite systémique. Ainsi, de rares cas familiaux de MPA et de GW ont été décrits¹⁰, en particulier des jumeaux HLA identiques ont développé une MPA avec atteinte rénale¹⁰ et un père et son fils partageant le même haplotype HLA et vivant ensemble ont développé à 5 ans de distance un SCS et une GW, respectivement¹¹. Dans ces formes familiales, la survenue d'une vascularite pourrait être la conséquence de l'influence de facteurs environnementaux sur un fond génétique prédisposé. Un défaut d'expression des molécules HLA de classe I, en rapport avec une mutation du gène codant pour une protéine TAP, peut être à l'origine de la survenue d'un syndrome proche d'une GW¹².

Certains agents infectieux pourraient être à l'origine de la survenue d'une vascularite. Ainsi, au cours de la GW, le portage nasal de *Staphylococcus aureus* est associé à un risque accru de rechute¹³. Cependant, d'autres facteurs environnementaux comme l'inhalation répétée de silice¹⁴, le contact avec le bétaïl¹⁵, ou l'inhalation massive d'antigènes volatiles¹⁶ pourraient constituer des facteurs déclenchants de vascularites systémiques. Enfin, une vaccination, une désensibilisation ou l'utilisation des antagonistes des leucotriènes chez certains sujets asthmatiques peuvent déclencher la survenue d'un SCS^{5,17}.

Polynucléaires neutrophiles et anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (ANCA)

En 1982, Davies *et al.* ont mis en évidence, chez des malades ayant une glomérulonéphrite nécrosante paucimmune, des Ac dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (PNN)¹⁸. En 1985, van der Woude *et al.* ont observé une association forte entre ANCA et GW systémique en poussée³. Par la suite, des ANCA de fixation périnucléaire en immunofluorescence indirecte (pANCA) ont été identifiés chez des malades ayant une glomérulonéphrite extra-capillaire¹⁹. Enfin, la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO), toutes deux présentes dans les granules des PNN, ont été identifiées comme étant les cibles préférentielles des ANCA, à l'origine d'une fluorescence cytoplasmique (cANCA) et périnucléaire (pANCA), respectivement^{3,19,20}. Les ANCA anti-PR3 ont été observés chez 90 % des malades atteints de GW systémique en poussée²¹ et de manière beaucoup plus rare chez des malades atteints de MPA⁶.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9302675>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9302675>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)