

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE BLIDA 1  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention de diplôme

Docteur En Pharmacie

***PROFIL IMMUNOOGIQUE DES PATIENTS  
ATTEINTS DE VASCULARITES***

**Présenté et soutenu par :**

Fatima Zohra OMAR

Yassamina RAHMANI

Manel MOSTEGHANEMI

**Encadré par :**

Promoteur : M.L. BOUDJELLA,

Professeur en immunologie

Co- promoteur : O.BENAZIZ,

Professeur en Pharmacie Galénique

**Jury d'évaluation :**

- Président du jury : Pr. CHERGUELAIN Maître assistant en Immunologie.
- Examineur 1 : Dr. SALAH K, assistante en immunologie
- Examineur 2 : Dr. DERMOUCHE I, assistante en Immunologie

Année : 2021-2022

# *Remerciement :*

On tient tout d'abord à remercier Allah le tout puissant qui nous a donné la force et la patience et la volonté d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et profondes reconnaissances à notre promoteur Pr. BOUDJELLA, pour sa rigueur au travail, son encouragement, sa disponibilité et sa patience et à notre copromotrice Pr. BENAZIZ de nous avoir aidé par ses conseils et orientations.

Nous exprimons notre reconnaissance et gratitude à l'ensemble du jury : le président des jurys, Pr CHERGUELAIN, et aux membres de jury Dr DERMOUCHE et Dr. SALAH pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail et leurs compréhension et leurs remarques précieuses.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

On remercie Dr. REZGUI et Dr. CHADI pour leurs aides.

Merci également aux différents enseignants qui nous ont formées durant nos six années en pharmacie.

On tient à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Merci infiniment.

# *Dédicace:*

A mes Cher Parents,

Tout les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance pour tous vos sacrifices, votre amour et soutien et vos prières tout au long de mes études.

A ma famille, mes petites sœurs Lina et Yasmine, mon petit frère Ilyes qui a été très compréhensif et m'a beaucoup aidé.

A la famille Omar, et la famille Si-Ahmed. A toutes mes chères tantes Zahra, Saliha, Lydia, Meriem, Fatima, Halima et Kheira et mes oncles qui ont toujours été là pour moi et m'ont toujours souhaité la réussite. Merci pour votre soutien et vos encouragement tout au long de mes études.

A ma meilleure copine qui m'a tant conseillé durant notre cursus Hadjer , Mon amie depuis l'enfance Anfel et a toute mes copines Manel, Assala, Selma, Abir, Nabila et Meriem. J'ai eu la chance d'avoir faite votre connaissance dans ces six ans et de partager des souvenirs inoubliables avec vous, merci pour tout.

A mes deux copines Yasmine et Manel pour l'ambiance qu'on a partagée surtout cette année en réalisant ce modeste travail.

A tous ceux que j'aime, a tous ceux qui m'aiment.

- Omar Fatima Zohra

## *Dédicace:*

*Je dédie ce travail à mes chers parents*

*Et mes amies Zola et Manel qui ont  
toujours été là pour moi, a mes tantes  
aussi.*

*J'ai la chance de vous avoir dans ma  
vie*

*- Rahmani Yasamina*

## *Dédicace:*

A l'homme de ma vie , mon exemple éternel , celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir , à toi mon papa "Mohamed " .

A maman "Fadhila " pour son amour ,et qu'elle m'a toujours accordée en témoignage de ma reconnaissance envers sa confiance, ses sacrifices et sa tendresse .

A mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur , mon cher mari "Youcef " pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordé .

A ma grand-mère que dieu la garde pour nous .

A la mémoire de mon cœur et la source de mes efforts qui nous a quitté sa fait une année , cher Papa sido "Amokran " Rabi yerhmo .

A mes sœurs " Dr.imene " "Sarah " "Aya " "Marwa "

Et mon petit frère "Islam " pour l'amour que vous me réservez , je vous aime et je vous souhaite une vie plein de bonheur .

A mes amis yasmine et zola .

Merci infiniment .

- Manel Mosteghanemi

## SOMMAIRE

---

Liste des Tableaux .....	
Liste des figures .....	
Liste des abbréviations .....	
Introduction .....	1

### Rappel Bibliographique

#### Chapitre I : Les Vascularites.....3

1. Définition .....	3
2. Classification des vascularites .....	3
2.1. Historique .....	3
2.2. Principaux système de classification .....	4
3. Principal vascularites .....	5
3.1. Les vascularites de gros calibre .....	5
3.1.1. Maladie de takaysu .....	5
3.1.2. Artérite a cellules géantes .....	7
3.2. Les vascularites de moyen calibre .....	8
3.2.1. Périartérite Noyeuse .....	8
3.2.2. Maladie de kawasaki .....	9
3.3. Vascularite de petit calibre associées aux anca.....	11
3.3.1. Polyangéite microscopique .....	11
3.3.2. Granulomatose eosinophilique avec polyangéite .....	13
3.3.3. Granulomatose avec polyangéite .....	15
4. Immunopathogénie des vascularites a anca .....	20
5. Traitement .....	26

#### Chapitre II : Les Cryoglobulinémie .....31

1. Définition .....	31
2. Méthodologie .....	32
3. Clinique .....	33
3.1. Purpura Vasculaire .....	34
3.2. Atteinte articulaire .....	35
3.3. Atteinte Rénal .....	35

## SOMMAIRE

---

3.4. Atteinte Neurologique .....	35.
3.5. Autres manifestation plus rare .....	35.
4. Physiopathologie .....	37
5. Etiologie des cryoglobines .....	38
5.1. Les cryoglobulinémie de type I .....	38
5.2. Les cryoglobulinémie mixte, Type II et type III .....	38
6. Pronostic .....	39
7. Traitement .....	39
7.1. Traitement des cryoglobulinémie de type I .....	39
7.2. Traitement des cryoglobulinémie mixte .....	39
7.2.1. Traitement des cryoglobulinémie mixte associées au VHC .....	40
7.2.2. Traitement des cryoglobulinémie mixte non associées au VHC .....	40
<b>Chapitre III : Le syndrome des antiphospholipide .....</b>	
1. Definition .....	42
2. Epidémiologie .....	42
3. Physiopathologie.....	43
3.1. L'anticoagulant circulant .....	44
3.2. Les anti anti B2GP1.....	45
3.3. Les anticorps anticardiolipines .....	46
3.4. Les autres anticorps aPL .....	47
4. Manifestations Cliniques .....	47
4.1. Les thromboses .....	47
4.2. Les manifestations obstétricales .....	48
4.3. Les autres atteintes.....	49
5. Le syndrome catastrophique des aPL .....	53
6. Classification de la maladie .....	54
7. Test Biologique .....	56
8. Traitement.....	67
<b>Partie Pratique</b>	
<b>Objectif de l'étude .....</b>	<b>61</b>
<b>Chapitre I : MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>62</b>

## SOMMAIRE

---

1. Type et lieu d'étude .....	62
2. Population cible .....	62
2.1.Critères d'inclusion .....	62
2.2.Critères d'exclusion .....	62
3. Matériel .....	64
3.1.Appareillage .....	64
3.2.Réactifs .....	64
3.2.1. Réactifs de la technique IFI .....	64
3.2.2. Réactifs de la technique ELISA .....	64
4. Méthodes .....	65
4.1.Détection des ANCA .....	65
4.2.Détection des APL .....	65
4.2.1.1.IFI .....	66

## Chapitre II : RESULTATS

1. Caractéristiques des patients de notre série d'étude .....	68
1.1. Caractéristiques sociodémographiques .....	68
1.2. Les caractéristiques cliniques .....	70
1.3. Caractéristiques immunologiques .....	71
1.3.1. Répartitions des patients selon leur profil en ANCA .....	72
1.3.2. Répartition des patients selon leur profil en anticorps APL .....	72
2. Etude des corrélations Clinico-biologiques des patients de notre série .....	72
2.1. Etude de la corrélation entre marqueurs immunologique et les signes clinique chez les patients de notre série .....	75
2.2. Etude de la corrélation entre les marqueurs immunologique et les signes cliniques chez les patients de notre série .....	75

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>77</b>
-------------------------	-----------

<b>Conclusion .....</b>	<b>79</b>
-------------------------	-----------

<b>Références bibliographique.....</b>	<b>.....</b>
--	--------------

<b>Résumé .....</b>	<b>.....</b>
---------------------	--------------





## **ABBREVIATION**

---

ANCA : Anticorps anticytoplasme des polynucléaire neutrophile

ACR : Aamerican College of Rheumatology

VHB : Virus de l'hepatite B

VHC : Virus de l'hepatite C

PAN : Périartérite noueuse

PAM : Polyangéite microscopique

PG :Pyoderma Gangrenisum

CRP : Proteine C Reactive

PTX 3 : Pentaxine 3

ACG : Artérite a cellules géante

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance cardaique

VS : Vitesse de sedimentation

PCR : Polymerase Chain Reaction

IgIV : Immunoglobuline Intraveineux

MPO : Myeloperoxidase

PR3 : Proteinase 3

EGPA : Granulomatose eosinophilique avec polyangéite :

VAA : Vascularite associées aux ANCA

GPA : Granulomatose avec polyangéite

GWAS : Genome Wide Association Study

PNN : polynucleaire Neutrophile

ACC : anticoagulant circulant

aCL : anticorps anticardiolipline

ADP : adénosine diphosphate

ANSM (anciennement Afssaps) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

## ABBREVIATION

---

AOD : anticoagulants oraux directs aPL : anticorps antiphospholipides AVK : antagoniste de la vitamine K  $\beta$ 2GP1 : anticorps bêta-2-glycoprotéine 1

CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides

EN : échelle numérique

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

INR : international normalized ratio

LA : lupus anticoagulant

LES : lupus érythémateux systémique

PC/PS : protéine C/protéine S

PIT : pourcentage d'INR dans la fourchette thérapeutique

PL : phospholipide

SAPL : syndrome des antiphospholipides

TCA : temps de céphaline activé

TIH : thrombopénie induite par héparine

$\beta$ 2GP1 : bêta-2-glycoprotéine 1

## LISTE DE FIGURES

---

**Figure 1** : Classification des vasculatite selon la conference de consensus de chapel hill en 2012 selon la taille des vaisseaux

**Figure 2** : Chéilite fissurée et langue framboisée à j5 d'une maladie de Kawasaki

**Figure 3** : Purpura nécrotique au niveau des membres inférieurs

**Figure 4** : Signes cutanés squameux et nécrotiques siégeant sur la face d'extension des jambes au cours d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA)

**Figure 5** : Exophtalmie droite pendant la maladie de Wegener

**Figure 6** : Nécrose pulpaire des index chez une patiente atteinte de granulomatose de Wegener

**Figure 7** : Aspect d'hypertrophie gingivale "framboisée" chez une patiente atteinte de granulomatose de Wegener

**Figure 8** : localisation des ANCA en immunofluorescence indirecte

**Figure 9** : Expression des cibles des ANCA à la surface des polynucléaires neutrophiles.

**Figure 10** : Role de complement dans les vascularites a ANCA

**Figure 11** : lésion endothéliale et tissulaire dans les granulomatose avec poly angéite GPA et polyangéite microscopique MPA

**Figure 12** : Principaux résultats de l'essai PEXIVAS. HR (Hazard Ratio : Taux de dangerosité), CI (confidence interval : intervalle de confiance).

**Figure 13** : Proposition d'une démarche d'identification des cryoglobulines

**Figure 14** : Manifestations cliniques des vascularites cryoglobulinémiques

**Figure 15** : Structure d'un phospholipid

Figure 16 : Positionnement dans les membranes cellulaires

**Figure 17** : général d'activation cellulaire par les anti-  $\beta$ 2GP1

## LISTE DE FIGURES

---

**Figure 18** : Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les anti-  $\beta$ 2GP1

**Figure 19** : Microscope à fluorescence type Jenamed 2 Carl Zeiss.

**Figure 20** :Lecteur ELISA type MRX Magellane bioscience

**Figure 21** : Centrifugeuse Jouan type CR3i

**Figure22** : Répartition des patients selon les tranches d'âge

**Figure 23** : Répartition des patients de notre série selon le sexe.

**Figure 24** : répartition des patients selon le service

**Figure 25** : Les signes cliniques les plus fréquents dans notre série

**Figure26** : Les signes les moins fréquentes dans notre séries

**Figure 27** : Répartition des patients selon leurs profil en ANCA

**Figure 28** : Répartition selon le sexe des patients ANCA positif

**Figure 29** : Répartition selon le titre des ANCA dans notre série

**Figure 30** : Répartition des patients de notre série selon leurs profils en anticorps APL

**Figure 31** : Répartition selon le sexe des patients APL positive

**Figure 32** : Répartition des patients selon leurs profils en ANA

**Figure 33** :les signe clinique les plus répandus pour les sujets APL positifs de notre serie

**Figure 34** :les signes cliniques les moins répandus pour les sujets APL positifs de notre serie

**Figure 35** : les signes cliniques les plus répandus pour les sujets ANCA positifs de notre serie

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

**Tableau 1** : Nomenclature de vascularites : Conférence de Consensus de Chapel Hill en 2012

( page 5)

**Tableau 2** : Types de vascularites associée aux ANCA

**Tableau 3** : Principales manifestations cliniques, biologiques et pathologies associées aux cryoglobulinémies en fonction de leur type immuno-chimique

**Tableau 4** : Différences en fonction du type de cryoglobuline

**Tableau 5**

**Tableau 6**

**Tableau 7**

**Tableau 8**

**Tableau 9**

**Tableau 10**

**Tableau 11**

**Tableau 12**

**Tableau 13**

**Tableau 14**

**Tableau 15**

### Introduction

Les vascularites, au sens large, désigne un groupe d'affections caractérisées par la présence au niveau d'un ou de plusieurs organes cutanée ou systémique, d'une atteinte inflammatoire initiale de la paroi des vaisseaux sanguins, avec des tableaux cliniques assez différents, à l'origine d'un polymorphisme clinique important, qui dépend de la taille et de la distribution des vaisseaux atteints. Les causes exactes de cette maladie ne sont pas connues, mais les mécanismes physiopathogéniques sont de mieux en mieux compris.[48]

La découverte des d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) était un moment important dans l'histoire des vascularites nécrosantes précisément en permettant de mieux comprendre leur pathogénie et en clarifiant une classification parfois complexe mais qui a progressé ces dernières années après la révision de conférence de Consensus de Chapel Hill en 2012 et qui a facilité son utilisation et clarifié la catégorisation et nomenclature qui font aujourd'hui référence. Cette classification ne vise pas à substituer les critères basés sur des données cliniques et paracliniques et conçu à des fins diagnostique, avec en premier lieu les critères d'ACR (American College Of Rheumatology).[48]

Néanmoins, c'est seulement la confrontation de l'atteinte histopathologique aux signes cliniques et biologiques, en particulier la présence des (ANCA) et des marqueurs biologiques tels que les immunoglobulines mono ou polyclonales, qui permettra de porter le diagnostic nosologique précis d'une vascularite systémique. Ainsi que la recherche des causes infectieuses, notamment une infection par le virus de l'hépatite B pour la périartérite noueuse, ou de l'hépatite C pour les vascularites cryoglobulinémiques. [49]

Leur prise en charge associe des corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs dont l'intensité est adaptée selon l'extension de la vasculite (l'atteinte histologique), la sévérité de la maladie et des caractéristiques globales du malade. Les vascularites systémiques engagent souvent le pronostic vital. La morbidité et mortalité sont le fait de manifestations multiviscérales, de localisations particulières, ou de complications liées aux traitements.[49]

Certaines vascularites sont associées à d'autres maladies autoimmunes comme le syndrome des antiphospholipides, se manifestant par des signes cutanés de type Livedo [50]. D'autres sont en relation avec un dépôt de complexes immuns tel que les cryoglobulinémies qui peuvent être responsables d'une vascularite touchant les vaisseaux de petit calibre et qui représentent les

## **INTRODUCTION**

---

formes les plus sévères des manifestations extra-hépatiques de l'infection par le virus de l'hépatite C.[51]

Ce présent travail a pour objectif d'établir une relation entre les marqueurs immunologiques et les éléments diagnostiques et pronostiques.



### Rappel bibliographique

#### Chapitres I : les vascularites

##### 1. Définition :

Sous le terme de vascularites systémiques, on désigne un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire, intéressant aussi bien l'endothélium que la média ou l'adventice. Les sténoses ou l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération intimale sont la traduction de l'atteinte de l'endothélium vasculaire. [1]

Définir le calibre des vaisseaux est essentiel. On entend par vaisseaux de gros calibre l'aorte et ses branches de division. Ces vaisseaux sont en général effectivement de gros diamètre, mais certaines des branches de l'aorte sont de petite taille, comme les artères intercostales. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales et leurs branches de division. Les vaisseaux de petit calibre regroupent les artérioles, les capillaires et les veinules et sont intraparenchymateux. Un chevauchement avec des artères de moyen calibre et les veines, peut être observé. [1]

##### 2. Classification des Vascularites :

###### 2.1. Historique:

Depuis la description de la periartérite noueuse (PAN) en 1866, la classification des vascularites a évolué grâce à l'amélioration des connaissances biologiques et histopathologiques. En 1952, P.M. Zeek propose, un premier système de nomenclature sommaire qui comprenait les cinq entités suivantes : vascularites d'hypersensibilité, angéite allergique et granulomateuse (Churg-Strauss), vascularite rhumatoïde, PAN et artérite temporale puis les vascularites nécrosantes primitives ont été progressivement caractérisées selon la taille des vaisseaux impliqués dans le processus inflammatoire lésionnel ce qui a fait de cet élément la clef de voûte d'un système de classification et nomenclature qui a ensuite été adopté par les conférences successives de consensus de Chapel Hill. [2]

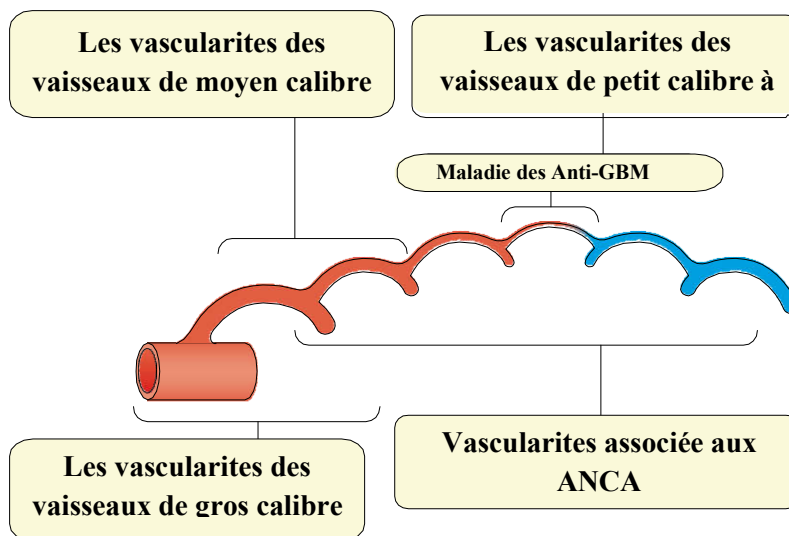
Cette catégorisation des vascularites en fonction de leur tropisme privilégié pour certains segments de l'arbre vasculaire est simple et a le mérite d'aider le clinicien dans le choix des

examens d'imagerie à demander ou des tissus à biopsier pour étayer le diagnostic d'une forme donnée de vascularite. [2]

### 2.2. Principaux systèmes de classification :

Les deux classifications des vascularites systémiques les plus employées aujourd'hui restent celles de l'ACR et de Chapel Hill qui datent des années 1990. [3]

La classification de la conférence de consensus de Chapel Hill en 1994 et révisé en 2012 par Vingt-huit cliniciens multidisciplinaires ayant une expertise reconnue dans le domaine des vascularites, en utilisant des niveaux de catégorisation basés sur des données physiopathologiques, anatomique, biologique ou anatomopathologique. La classification de Chapel Hill reconnaît une quinzaine d'entités mais elle ne vise pas à se substituer aux critères de classification également en vigueur et n'a pas comme vocation d'être utilisée à des fins diagnostiques. [2]



**Figure1** : Classification des vascularite selon la conference de consensus de chapel hill en 2012 selon la taille des vaisseaux [42]

L'algorithme de l'agence européenne des médicaments, qui est ni une classification ni une démarche d'actualisation des critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR), a comme objectif d'harmoniser les principes de classification de la PAN ainsi que des trois vascularites à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et a abouti à une hiérarchisation permettant d'individualiser plus clairement ces quatre vascularites et a un moyen de classification fiable et reproductible de la Polyangéite microscopique (PAM) qui est définie comme une entité distincte de la PAN par la

conférence de Chapel Hill mais ne disposant d'aucun critère de classification de l'ACR spécifique. [2]

**Tableau1 : Nomenclature de vascularites : Conférence de Consensus de Chapel Hill en 2012**  
[4]

<b>Les vascularites des vaisseaux de gros calibre</b>	Artérite de Takayasu Artérite géante-cellulaire (Maladie de Horton)
<b>Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre</b>	Périartérite noueuse (Maladie de Kussmaul-Maier) Maladie de Kawasaki
<b>Les vascularites des vaisseaux de petit calibre</b>	<b>Vascularites associée aux ANCA</b> Polyangéite microscopique Granulomatose avec polyangite (Maladie de Wegener) Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)
	<b>Vascularites des vaisseaux de petit calibre à complexe immun</b> Maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire Vascularites cutanées Vascularite à IgA (Purpura rhumatoïde /Henoch-Schonlein) Vascularites Urticariennes Hypocomplémentemiques
<b>Les vascularites de taille de vaisseaux variable</b>	Maladie de Behçet Syndrome de Cogan
<b>Vascularites d'organe isolé</b>	Vascularites Cutanées Leucocytoclastiques Cutaneous arteritis Vascularite primitive du système nerveux central Aortite Isolée Autres
<b>Vascularites associés a des maladies de systèmes</b>	Lupus érythémateux systémique Vascularite Rhumatoïde Sarcoidose Autres
<b>Vascularites associées a une cause probable</b>	Vascularites cutanées associées au VHC Vascularites associées au VHB Aortite Syphilitique Vascularites a complexes immuns associées aux médicaments Vascularites à ANCA associées aux médicaments Vascularites associées au Cancer Autres

### 3. Principales vascularites systemique :

#### 3.1. Les vascularites des vaisseaux de gros calibre:

##### 3.1.1. Maladie de Takayasu :

La maladie de Takayasu est une artérite inflammatoire non spécifique, des artères de grand et moyen calibre (l'aorte et ses branches principales, les artères pulmonaires). Des signes

inflammatoires non spécifiques précèdent les signes d'ischémie reflétant le développement de sténoses, de thromboses et parfois d'anévrismes artériels. Sténose des artères sous-clavières, épaissement des parois de l'aorte et de ses principales branches et un syndrome inflammatoire constituent les principaux signes d'appel de la maladie. [5]

Plus fréquente en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique du Nord, elle atteint la femme jeune (elle est parfois dénommée la « maladie des femmes sans pouls », en raison d'une sténose, voire d'une occlusion totale d'une ou des deux artères sous-clavières, critère majeur de diagnostic de la maladie). Elle atteint parfois l'enfant. [6]

- **Clinique :**

Il est classique de distinguer la période aiguë, dite pré-occlusive, de la phase occlusive, caractérisée par des manifestations ischémiques. Ces deux phases peuvent être séparées par une période asymptomatique ou être intriquées. Le délai habituel entre l'apparition des premiers signes et le diagnostic de la maladie est de 10 à 15 mois. [8]

La période pré-occlusive ou phase systémique associe des signes généraux avec une fièvre, des arthralgies, des myalgies, des signes cutanés (érythème noueux, PG), des douleurs sur les trajets artériels (notamment une carotidynie), et parfois une atteinte ophtalmologique : épisclérite, uvéite antérieure. En fait, la phase systémique passe souvent inaperçue, est absente ou n'est retrouvée que rétrospectivement par l'interrogatoire. La période occlusive ou phase vasculaire est la conséquence des lésions artérielles (sténoses, oblitérations, anévrismes) siégeant sur la crosse de l'aorte, sur l'aorte thoraco-abdominale ou ses branches. Elle est souvent d'emblée présente lorsque le patient consulte pour des symptômes liés à une sténose ou une occlusion artérielle. [8]

- **Examens biologiques :**

On ne dispose pas de marqueur biologique diagnostique spécifique. Le syndrome inflammatoire est confirmé par l'augmentation de la protéine C réactive (CRP), du fibrinogène, des 2-globulines et de la vitesse de sédimentation (VS). La recherche de facteurs antinucléaires ou de facteurs rhumatoïdes est négative en l'absence de connectivite associée. La présence d'anticorps anticellules endothéliales a été rapportée mais n'est pas spécifique. La pentraxine 3 a récemment été décrit comme marqueur d'activité de la maladie. La CRP

appartient à la famille des pentraxines, mais est synthétisée par le foie, à la différence de la PTX3 qui serait produite par les cellules immunitaires et les cellules de la paroi artérielle. [7]

- **Traitement :**

Les modalités thérapeutiques associent l'usage d'une corticothérapie pendant quatre semaines, suivie d'une décroissance progressive sur six mois afin d'atteindre la dose minimale efficace qui sera poursuivie de 18 à 24 mois. Les mesures hygiénodététiques, de supplémentation vitaminocalcique, de prévention de l'ostéoporose cortisonique doivent être systématiquement associées. Des traitements complémentaires, en cas de corticodépendance, sont parfois proposés, l'utilisation du *méthotrexate* en une prise hebdomadaire avec supplémentation par *acide folique*. D'autres immunosuppresseurs, tels le *mycophénolate mofétil* ou les *anti-TNF*, peuvent être proposés. Sur le plan vasculaire général, l'usage des *statines* et d'*antiagrégant plaquettaire* semble nécessaire. Toutes ces recommandations se basent sur l'avis d'experts.. [9]

Certain patients devront bénéficier d'une prise en charge chirurgicale ou de revascularisation endoluminale, en général avant la dixième d'année d'évolution. Il faut garder à l'esprit le risque de développer un anévrisme anastomotique en cas de revascularisation chirurgicale dans plus de 8 % des cas à dix ans [9]

### 3.1.2. Artérites à Cellules Géantes (Maladie de Horton)

L'artérite à cellules géantes (ACG) est une vascularite granulomateuse atteignant les artères de gros calibre, notamment l'aorte et les artères supra-aortiques. Il s'agit de la vascularite la plus fréquente de l'adulte de plus de 50 ans. Son pic d'incidence se situe entre 70 et 80 ans. La prévalence varie selon l'origine ethnique avec un gradient d'incidence nord-sud, ce qui fait suspecter l'existence de prédispositions génétiques à développer une ACG. [10]

- **Clinique :**

L'aortite, au cours de l'ACG, n'a pas de traduction clinique spécifique, et elle est découverte à l'occasion d'un examen d'imagerie. Néanmoins, l'examen clinique reste capital et doit s'attacher à rechercher des signes en faveur d'une atteinte de l'aorte ou de l'une de ses branches. [11]

Parfois, l'aortite peut s'exprimer sous la forme d'une complication grave, éventuellement fatale, comme une rupture anévrismale ou une dissection aortique. Ces complications peuvent apparaître plusieurs années après le diagnostic d'ACG mais il est également possible qu'elles révèlent la maladie. [11]

Les éléments de l'interrogatoire devant faire suspecter une aortite au cours de l'ACG sont : une douleurs thoraciques, dorsalgies ou lombalgies, notamment si d'horaire inflammatoire, douleurs abdominales et une dyspnée d'effort. L'examen clinique révèle des signes d'insuffisance cardiaque, souffle d'insuffisance aortique, une masse battante abdominale, l'abolition d'un pouls périphérique/asymétrie des pouls, une asymétrie de tension artérielle et Signes d'ischémie de membre. [11]

- **Traitement :**

La corticothérapie reste le traitement de 1re ligne de l'ACG. Son efficacité est constante mais il faut parvenir à en raccourcir la durée pour diminuer le risque d'effets indésirables cortico-induits. Il est recommandé de débiter la décroissance dès que les symptômes ont disparu et que la CRP est normalisée (1 à 2 semaines) puis de diminuer ensuite avec pour objectif de sevrer les corticoïdes à 12 mois. [12]

Une décroissance rapide et précoce des corticoïdes est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes, une contre-indication formelle ou des comorbidités sévères, un traitement d'épargne en corticoïdes doit être débuté. À ce jour, les deux molécules ayant montré leur efficacité dans cette indication sont le tocilizumab et le méthotrexate. Les traitements futurs de l'ACG permettront de lutter contre l'inflammation vasculaire et systémique mais également contre le remodelage vasculaire. [12]

### **3.2. Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre**

#### **3.2.1. Périartérite Noyeuse**

C'est une vascularite inflammatoire qui touche les artères de petit et moyen calibre, avec des lésions segmentaires et transmuraux siégeant volontiers aux bifurcations artérielles. L'architecture normale de la paroi vasculaire est détruite, et la lésion peut être le siège d'une dilatation anévrismale, pouvant être objectivée par une artériographie, ou d'une thrombose. L'American College of Rheumatology a établi des critères de classification qui, malheureusement, ne permettent pas de la distinguer de la polyangéite microscopique. [1]

- **Clinique :**

Les lésions de vascularite pouvant intéresser n'importe quel viscère, la périartérite noueuse est une affection cliniquement très polymorphe. Les symptômes initiaux sont extrêmement variables. On peut noter, une altération de l'état général avec un amaigrissement souvent important et une fièvre chez deux tiers des patients. Des myalgies, diffuses ou localisées à certains segments du membre, les douleurs sont spontanées ou à la pression. Des arthralgies, présentes plus fréquentes que les arthrites et souvent asymétriques et siègent avant tout aux membres inférieurs (genoux et pieds). Des neuropathies périphériques révélant la maladie dans un quart à un tiers des cas, elles sont distales, asymétriques et prédominent aux membres inférieurs. [13]

Des manifestations cutanées : les nodules cutanés ou sous-cutanés sont caractéristiques de la maladie et surviennent en grappe le long des artères superficielles et disparaissent souvent en quelques jours tandis que de nouveaux nodules apparaissent. On peut également observer un purpura vasculaire vésiculo-bulleux pouvant évoluer vers une nécrose focale, un livedo et des ulcérations. D'autres manifestations viscérales incluent: néphropathies vasculaires, HTA aboutissant à une IC, dissection aortique, etc. L'atteinte de l'aorte et de l'artère pulmonaire ne s'observe théoriquement pas dans la périartérite noueuse. [13]

- **Traitement :**

Le pronostic a été considérablement amélioré par l'introduction des corticoïdes et des immunosuppresseurs (notamment le cyclophosphamide). Les échanges plasmatiques ne sont plus utilisés que pour les formes associées au virus de l'hépatite B ou C. La survie à 10 ans atteint actuellement globalement 80 %. [14]

### 3.2.2. Maladie de Kawasaki

Le syndrome de Kawasaki, ou maladie de Kawasaki (MK) ou encore le syndrome adénocutanéo-muqueux est une vascularite aiguë fébrile de l'enfant, qui touche surtout les nourrissons et les jeunes enfants mais peut survenir à n'importe quel âge. Il s'agit d'une maladie inflammatoire systémique aiguë touchant la paroi des vaisseaux sanguins de moyens et petits calibres. C'est une pathologie qui devient de plus en plus fréquente au fil du temps.

Sa gravité est liée aux possibles séquelles cardiaques secondaires notamment à l'atteinte coronaire. [15]

- **Clinique :**

Critères du diagnostic clinique de la maladie de Kawasaki. : [16]

- Fièvre > 38,5 °C de plus de 5 jours
- Adénopathie cervicale douloureuse non purulente > 1,5 cm
- Éruption cutanée polymorphe, non vésiculeuse
- Conjonctivite bilatérale non purulente
- Atteinte des extrémités
- Énanthème : chéilite, langue framboisée, pharyngite.



**Figure 2.** Chéilite fissurée et langue framboisée à j5 d'une maladie de Kawasaki.[16]

- **Examens biologiques :**

Sur le plan biologique, il existe de façon constante un syndrome inflammatoire avec une VS et CRP augmentées. Sur la numération-formule sanguine, une augmentation des leucocytes et une anémie inflammatoire sont observées lors de la phase aiguë. Une thrombocytose majeure apparaît de façon retardée plutôt après sept jours d'évolution et ne doit donc pas être attendue pour débiter le traitement.

Des hémocultures ou autres prélèvements bactériologiques, ainsi que des PCR ou sérologies virales peuvent être utiles afin d'éliminer un diagnostic différentiel mais ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique si les critères diagnostiques sont réunis. [16]

- **Traitement :**

La prise en charge initiale repose sur une perfusion lente d'immunoglobulines humaines (IgIV) associée à de l'aspirine à dose anti-inflammatoire. Cependant, certains patients restent fébriles ou le redeviennent dans les 36 heures suivant la fin de la perfusion d'Ig. Cette résistance au traitement semble en augmentation dans certaines régions du globe et peut toucher jusqu'à 20 % des patients. Cette réponse insatisfaisante au traitement initial est associée à un risque plus élevé d'atteinte coronaire. [17]



Des critères prédictifs de résistance ont été identifiés et permettent de renforcer le traitement médical par une seconde injection d'IgIV. De plus, les corticoïdes en bolus ou l'anti-TNF $\alpha$  (influximab) semblent être des options thérapeutiques intéressantes pour l'avenir. [17]

### 3.3. Vascularites associée aux ANCA

#### 3.3.1. Polyangéite Microscopique :

La polyangéite microscopique (PAM) est une vascularite nécrosante systémique touchant les vaisseaux de petit calibre et appartenant au groupe des vascularites associées aux ANCA. Les manifestations cliniques les plus typiques sont celles d'une glomérulonéphrite extra-capillaire associée à une hémorragie alvéolaire (syndrome pneumo-rénal). [18]

La neuropathie périphérique est une atteinte fréquente au cours des vascularites associées aux ANCA, elle est souvent présente au début de la maladie. [18]

- **Clinique :**



**Figure 3.** Purpura nécrotique au niveau des membres inférieurs [18]

Des manifestations générales inaugurales, fièvre et/ou altération de l'état général, sont présentes chez la plupart des patients, parfois plusieurs semaines ou mois avant que ne s'installe une forme plus bruyante de la maladie. Des myalgies, des arthralgies et/ou plus rarement des arthrites sont constatées au moment du diagnostic. [19]

Des neuropathies périphériques, en particulier les tableaux de multinévrite, puis les atteintes digestives, avec des douleurs abdominales ou, à l'extrême, des perforations ischémiques, surtout de l'intestin grêle. Les atteintes du système nerveux central ainsi que les manifestations cardiovasculaires sont rares au cours de la polyangéite microscopique, mais possibles. [19]

### *Atteinte rénale :*

Elle est caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire, dite aussi rapidement progressive ou pauci-immune. Certains patients ont toutefois une atteinte rénale qui peut être silencieuse cliniquement, au moment du diagnostic ou dans les premières semaines d'évolution de la maladie. [19]

Une hématurie microscopique et/ou une protéinurie peuvent être présente(s) chez les malades ayant une fonction rénale normale et doivent donc être recherchées systématiquement. La biopsie rénale peut montrer la coexistence de lésions de glomérulonéphrite aiguë et de cicatrices glomérulaires témoignant de poussées antérieures. La présence et l'importance de ces dernières lésions cicatricielles et sclérosantes sont de moins bon pronostic quant aux capacités de récupération de la fonction rénale sous traitement. [19]

### *Atteintes pulmonaires :*

Une hémorragie intra-alvéolaire est observée chez un tiers des patients atteints de polyangéite microscopique., Elle définit le syndrome pneumo-rénal quand elle est associée à l'atteinte rénale. Les hémoptysies peuvent être modérées et répétées, ou au contraire massives (de mauvais pronostic), responsables de détresse respiratoire, d'anémie voire d'état de choc.[21]

Une fibrose pulmonaire peut être parfois observée au cours des vascularites pANCA+ avec anticorps antiMPO. Dans la plupart des cas, la vascularite régresse rapidement sous traitement, alors que la fibrose interstitielle peut continuer à s'aggraver, lentement en général.[19]

### *Manifestations cutanées :*

Le purpura vasculaire des membres inférieurs est la manifestation la plus fréquente. On peut aussi observer des ulcérations, des nécroses cutanées, des hémorragies sous-unguéales ou

des lésions vésiculeuses. En général, l'ensemble de ces manifestations cutanées disparaît rapidement sous traitement. [20]

- **Examens biologiques :**

L'existence d'un syndrome néphrotique impur (protéinurie et/ou albuminémie et protidémie), avec créatininémie, un syndrome inflammatoire biologique mais non spécifique:CRP et VS, une anémie importante normocytaire normochrome ainsi que des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) de type myéloperoxydase P-ANCA et des anticorps antinucléaires positifs. [18]

### **3.3.2. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) Syndrome de Churg et Strauss**

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA), anciennement appelée angéite granulomateuse allergique puis syndrome de Churg-Strauss, est une vascularite systémique appartenant au groupe des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Elle a été décrite pour la première fois en 1951 par Jacob Churg et Lotte Strauss. [23]

Elle se distingue des autres vascularites associées aux ANCA (VAA), d'une part, par sa présentation clinique particulière associant quasi-systématiquement un asthme d'apparition tardive, cortico-dépendant, et une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire, et, d'autre part, par la présence d'ANCA chez seulement environ un tiers des patients. [23]

- **Clinique :**

Les signes généraux sont une fatigue, une sensation de malaise, une fièvre dans la moitié des cas et un amaigrissement. L'association de ces symptômes à un asthme et une éosinophilie permet de faire le diagnostic. Il y a également fréquemment des douleurs articulaires mais pas d'arthrite, ni de déformation des articulations. Les myalgies sont fréquentes, habituellement observées dans la moitié des cas. [23]

### *Atteinte Respiratoire :*

Les signes pulmonaires précèdent la vascularite avec un intervalle d'environ 10 ans. L'âge moyen d'apparition de l'asthme chez des patients ayant EGPA est environ 30 ans. [24]

On peut observer une atteinte O.R.L. comprenant une rhinite, une obstruction nasale, une polypose nasale et une sinusite non destructrice. Il est également classique d'observer des hémorragies alvéolaires qui sont en rapport avec une capillarite pulmonaire. [24]

### *Atteinte Cutanée :*

Il s'agit d'un purpura palpable, souvent nécrotique, « ayant du corps ». Il siège aux membres inférieurs. Des nodules cutanés ou des papules ou des lésions urticariennes peuvent être présentes. Un livedo reticularis peut être présent. Les granulomes extravasculaires initialement décrits par Churg et Strauss, faits d'éléments violacés et parfois linéaires, siègent volontiers aux faces d'extension des membres ou sur le tronc. Ils ne sont pas spécifiques et peuvent être observés au cours d'autres maladies granulomateuses. [23]



**Figure 4:** Signes cutanés squameux et nécrotiques siégeant sur la face d'extension des jambes au cours d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA)

### *Atteinte Neurologique :*

La neuropathie périphérique s'installant de façon brutale (parfois précédée de douleurs dans le territoire atteint), est la manifestation extrapulmonaire la plus fréquente. Il s'agit d'une mononévrite multiple touchant les nerfs périphériques, plutôt des membres inférieurs que supérieurs. Le sciatique poplité externe est touché dans les 2/3 des cas. [23]

On peut observer des neuropathies cubitales, du médian ou du radial. La mononévrite est dans l'immense majorité des cas sensitivomotrice. Les atteintes des nerfs crâniens sont exceptionnelles. Nul ne peut prédire le niveau de récupération. La symptomatologie clinique

peut être une épilepsie, une hémiparésie ou tout autre signe neurologique central. L'hémorragie méningée est rare. [23]

### *Atteinte Digestive :*

Elle peut être sévère et son pronostic mauvais. Les douleurs abdominales sont habituelles, Il peut y avoir des nausées et vomissements et de la diarrhée. Parfois, on ne trouve aucune lésion digestive et les signes abdominaux régressent rapidement avec un traitement. le pronostic est plutôt bon. Il peut y avoir des atteintes digestives à éosinophiles comme une gastrite ou une atteinte du grêle. On a aussi décrit des lésions ischémiques, notamment de l'intestin grêle, qui peuvent conduire à des perforations digestives et des saignements, seules ces dernières lésions digestives peuvent entraîner le décès. [25]

### *Atteinte Cardiaque :*

L'atteinte cardiaque est de mauvais pronostic. C'est la principale cause de mortalité de cette maladie. La fréquence d'atteinte cardiaque était variable selon le statut immunologique des patients. Ceux qui ont des ANCA avaient moins d'atteinte cardiaque que ceux qui n'ont pas, ce qui suggère soit une toxicité des éosinophiles, soit une atteinte granulomateuse du myocarde. Les troubles du rythme sont fréquents et peuvent être sous-estimés, alors que leur responsabilité dans la mort subite, précoce ou tardive des malades, est importante. [23]

### • **Examens biologiques :**

La biologie montre souvent un syndrome inflammatoire (CRP, VS), une anémie normochrome normocytaire et une hyperéosinophilie supérieure à 1500/ml. Les ANCA sont présents dans un tiers des cas dans le Syndrome de Churg et Strauss. La biopsie cutanée peut être non contributive. Devant toute hyperéosinophilie, il ne faut pas occulter le syndrome de CHURG et STRAUSS dans la recherche étiologique. [26]

### **3.3.3. Granulomatose avec polyangéite ou Granulomatose de Wegener**

La granulomatose avec polyangéite nouveau terme utilisé pour nommer la classique granulomatose de Wegener, est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre, caractérisée par la fréquence des atteintes ORL et pulmonaires. Elle est caractérisée par une réaction inflammatoire granulomateuse autour de la paroi artérielle et par la présence

d'ANCA de type cytoplasmique et de spécificité anti-protéinase 3 est très fréquente (> 90 %) mais non obligatoire pour définir cette maladie. [28]

- **Clinique :**

Des signes généraux sont fréquents au cours de la granulomatose de Wegener, mais non spécifiques, en particulier une asthénie, de la fièvre, des arthralgies, ou parfois d'authentiques arthrites inflammatoires, des myalgies et/ou un amaigrissement.[29]

***Manifestations ophtalmologiques :***

La maladie de Wegener touche préférentiellement les voies aériennes supérieures et inférieures et les reins, de nombreux autres organes et tissus peuvent être également atteints, dont toutes les structures orbitaires et oculaires. Ces complications ophtalmologiques relativement fréquentes, parfois inaugurales, sont observées seules ou associées à d'autres manifestations systémiques de la maladie. Elles conduisent parfois à la perte de la fonction visuelle. Les lésions le plus souvent rencontrées sont les atteintes orbitaires inflammatoires pseudotumorales, les sclérites parfois nécrosantes, avec ou sans kératopathie, les épisclérites, les conjonctivites avec ulcération, les obstructions des voies lacrymales, les uvéites, les vascularites rétiniennes et les thromboses de l'artère centrale de la rétine, les névrites optiques. Ces lésions oculaires sont liées soit à l'extension d'un processus granulomateux ORL de voisinage, soit à un processus focal de vascularite. [30]



**Figure5 :** Exophtalmie droite. [30]

***Manifestations cardiaques***

Les atteintes cardiaques compliquant une GW sont diverses : (valvulopathies, endocardites, troubles de conduction, d'infarctus du myocarde) avec des présentations cliniques très hétérogènes allant de l'absence de symptômes à la défaillance cardiaque terminale. [31]

Les péricardites peuvent être isolées ou associées à un trouble de la conduction ou une myocardite. Elles peuvent être asymptomatiques ou évoluer vers une tamponnade ou une

constriction péricardique. Les coronarites sont liées à des sténoses inflammatoires des artères de moyen et petit calibre, qui restent le plus souvent asymptomatiques mais peuvent évoluer vers l'infarctus du myocarde et le décès. Les myocardites sont dues à l'atteinte granulomateuse du myocarde. L'atteinte valvulaire peut être primaire, liée à une inflammation des tissus, ou secondaire à une endocardite ou une dilatation aortique ou ventriculaire gauche. [31]

L'atteinte cardiaque peut être la conséquence de la vascularite ou de l'atteinte granulomateuse et doit être si possible confirmée par une analyse anatomopathologique. La présence d'une cardiopathie même infraclinique est un facteur de mauvais pronostic de la GW notamment parce qu'elle témoigne le plus souvent d'une atteinte systémique diffuse de la vascularite. [31]

### *Manifestations cutanées et muqueuses*

Les lésions dermatologiques sont très variables et aspécifiques au cours de la granulomatose de Wegener. Elles dominent rarement les signes cliniques et s'intègrent le plus souvent dans le cadre d'une atteinte multi-viscérale. Par ordre de fréquence décroissante, on observe des lésions de purpura infiltré et nécrotique, des ulcérations de la muqueuse buccale, des nodules sous cutanés siégeant aux coudes et des ulcérations cutanées. La survenue de nécroses digitales est rare. Des nécroses cutanées étendues n'ont été rapportées que dans un seul cas, de même pour les hémorragies en flammèche sous-unguéales. [32]

**Figure 6 :** Nécrose pulpaire des index [32]



Des lésions muqueuses endobuccales sont observées chez 10 à 50 % des patients à type d'ulcérations ou d'aphtes persistants, ou encore d'hypertrophie gingivale "framboisée" très évocatrice de granulomatose de Wegener. [29]



**Figure 7 :** Aspect d'hypertrophie gingivale "framboisée" [29]

### *Manifestations neurologiques*

L'atteinte neurologique centrale observée au cours de la granulomatose de Wegener peut être due à trois grands mécanismes, agissant souvent de concert : une atteinte par contiguïté à partir de lésions orbitaires ou paranasales, une vascularite cérébrale, et une atteinte granulomateuse intraparenchymateuse directe [33]. Une neuropathie périphérique est notée sous la forme essentiellement d'une multinévrite et plus rarement d'une polyneuropathie sensitivomotrice, liée à une atteinte ischémique axonale des vasa nervorum. [29]

Les atteintes neurologiques centrales, plus rares et plus tardives, en moyenne 8 mois après le diagnostic, se traduisant cliniquement par des céphalées, un syndrome méningé, un déficit sensitivomoteur, une hémiparésie ou hémiplégie par accident ischémique ou plus rarement hémorragique, ou une comitialité. [29]

### *Atteintes rénales et urologiques*

Les manifestations rénales sont fréquentes mais non constantes. L'atteinte la plus typique est une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire avec croissants, sans dépôt authentifiable en immunofluorescence (glomérulonéphrite pauci-immune). [29]

Elle se traduit par une hématurie, le plus souvent microscopique, et une protéinurie. Son association à une hémorragie intra-alvéolaire définit le syndrome pneumorénal, dont la survenue évoque un certain nombre de vascularites dont la granulomatose de Wegener. [29]

Chez l'homme, plusieurs cas d'atteinte granulomateuse de la prostate ont été décrits, ainsi que des orchites et/ou urétrites et/ou ulcérations péniennes. [29]

### *Manifestations pulmonaires*

Il s'agit d'atteintes souvent sévères et polymorphes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, allant de la simple toux avec quelques crachats hémoptoïques, à la détresse respiratoire aiguë dans le cadre d'une hémorragie intra-alvéolaire massive. Cette dernière n'est pas spécifique de la GPA, puisqu'elle est également parfois rencontrée dans la MPA. Elle se révèle par une anémie ferriprive, une dyspnée et des images alvéolaires diffuses sur l'imagerie



thoracique Les lésions qui sont les plus spécifiques de la GPA sont les nodules pulmonaires, souvent multiples et parfois excavés avec une paroi épaisse. [28]

### *Manifestations ORL*

Une obstruction nasale persistante, des douleurs nasales, une sinusite, une rhinite traînante, éventuellement hémorragique et/ou croûteuse, des épistaxis répétées, une otite moyenne séreuse et/ou une hypoacousie sont les signes les plus fréquents, notés chez 70 à 100 % des patients. Ils révèlent souvent la maladie. L'atteinte des cartilages de la face peut entraîner une déformation nasale avec un aspect dit d'ensellure nasale, "en sabot", ou encore en "pied de marmite" (saddle nose des Anglo-Saxons), des perforations des cloisons nasales du palais et/ou du pavillon de l'oreille. [29]



**Figure :** Ensellure nasale chez patients atteints de GPA

### *Critères de l'ACR pour la granulomatose avec polyangéite (GPA) :[28]*

- Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations)
- Anomalies à l'imagerie pulmonaire (nodules excavés ou non, infiltrats fixes)
- Anomalies du sédiment urinaire avec hématurie ou présence de cylindres hématiques
- Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères/artérioles)

#### • **Examens biologiques :**

La phase active de la maladie se caractérise par la présence d'un syndrome inflammatoire non spécifique, avec une anémie inflammatoire, une augmentation de la CRP, des alpha2 globulines et du fibrinogène, alors que la numération sanguine trouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et parfois (environ 15 % des cas) une hyperéosinophilie transitoire et plus modeste que celle observée dans le syndrome de Churg et Strauss. [28]

La présence d'ANCA est trouvée dans la forme systémique/diffuse et avec un pourcentage plus faible dans les formes limitées de la maladie et la négativité de ce marqueur ne doit pas

faire écarter le diagnostic de GPA. En ce qui concerne le type d'ANCA et leur spécificité antigénique, il est désormais établi qu'il existe des GPA avec pANCA anti-MPO mais que celles-ci ne représentent pas plus de 10 % des vascularites répondant aux critères de GPA selon la classification de l'ACR. Ainsi, plus de 90 % des patients avec une vascularite systémique de type GPA et une atteinte rénale ont des ANCA à renforcement cytoplasmique et reconnaissant la PR3. [28]

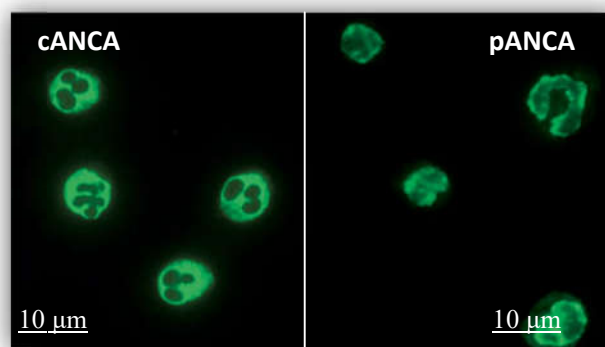
La recherche d'Ac anti-PR3 est un test qui a une excellente spécificité (> 95 %) pour affirmer le diagnostic de GPA. La surveillance du titre d'auto-anticorps par Elisa est parfois utilisée comme marqueur d'activité de la maladie et élément de suivi pour détecter précocement une rechute de la vascularite [ 28]

### **3.3.4. Génétique et Epidémiologie :**

Des facteurs génétiques et environnementaux pourraient jouer un rôle dans la survenue d'une vascularite systémique. Des études GWAS (Genome Wide Association Study) ont montré que les vascularites a PR3-ANCA sont associées avec locus SERPINA1 (codant pour l' $\alpha$ 1-antitrypsine, un puissant inhibiteur de la PR3), PRTN (codant la protéinase 3) et les HLA loci, y compris HLA-DP4. Tandis que les vascularites a MPO-ANCA sont associées aux gène HLA-DQ. Les facteurs épigénétiques tel que la méthylation lente d'ADN dans la régulation de la transcription des MPO et PR3, peuvent être responsable des vascularite associée aux ANCA. [38]

### **3.3.5. Immunopathogénie des vascularites a ANCA :**

Les ANCA jouent un rôle important dans la pathogénicité des vascularites associées aux ANCA. En fonction de localisation de leur fixation en immunofluorescence indirecte sur des neutrophiles fixés à l'éthanol, on peut distinguer des ANCA cytoplasmique (c-ANCA), périnucléaire (p-ANCA) et ANCA atypique [34]. Grâce à l'amélioration des méthodes de Screening, des essais immunologiques ont visé la détection des sérotypes ANCA, précisément ANCA-PR3 et ANCA-MPO [35].



**Figure 8** : localisation des ANCA en immunofluorescence indirecte [42]

En général, PR3-ANCA sont associée à la Polyangéite avec Granulomatose (GPA), tandis que MPO-ANCA sont prédominants dans les cas de Polyangéite Microscopiques (MPA) [36]. La spécificité des ANCA pourrait séparer ces deux entités, probablement mieux que la distinction entre GPA et PAM sur la base des critères validés [39]. Les cas de double séropositivité sont très rares, majoritairement associées aux vascularites à ANCA secondaires (vascularites induites par la cocaïne ou par médicaments) [37].

**Tableau 2.** Types de vascularites associée aux anca [41]

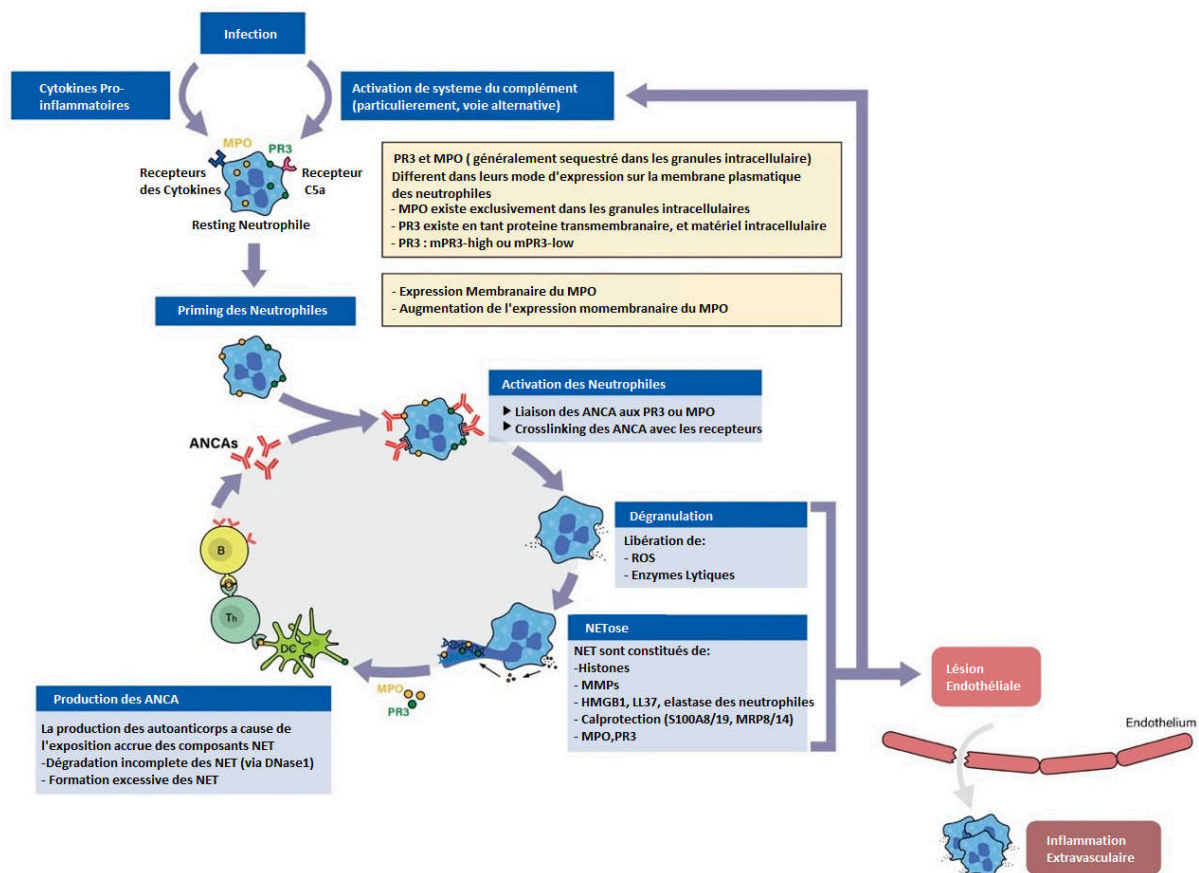
Name	Abbreviation	Most frequent type of antibodies	
		Indirect immunofluorescence (IIF) test	ELISA test
Granulomatosis with polyangiitis	GPA	c-ANCA	Anti-PR3
Microscopic polyangiitis	MPA	p-ANCA	Anti-MPO
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	eGPA	p-ANCA	Anti-MPO

***Les neutrophiles dans les vascularites ANCA Positive :***

Le neutrophile joue un rôle pivot dans la physiopathologie des vascularites ANCA-positives car il est à la fois cible de l'auto-immunité et cellule effectrice de la destruction de l'endothélium. Ce rôle délétère des neutrophiles activés dans les lésions de vascularite est suggéré par leur présence dans les infiltrats périvasculaires artériels, artériolaires et capillaires, notamment glomérulaires et pulmonaires, et le développement d'ANCA dirigés

contre deux enzymes, la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO), deux protéines soient localisées dans les granules azurophiles du neutrophile [39].

*Expression des cibles des ANCA à la surface des polynucléaires neutrophiles :*



**Figure 9:** Pathogénicité des vascularites associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles. [38]

*Antigènes cible des ANCA*

*Protéinase 3 (PR3) :*

La PR3 est une protéase cationique à sérine présente au sein des granules azurophiles, ainsi que dans les vésicules de sécrétion des PNN. Cette enzyme est aussi synthétisée par les monocytes et les mastocytes. Le gène de la PR3, situé sur le chromosome 19, code pour un pré- curseur de 35 kDa secondairement clivé en une protéine active de 29 kDa. La PR3 joue un rôle dans la défense anti-bactérienne en facilitant la dégradation des microorganismes phagocytés. De plus, elle clive et active des précurseurs du *tumor necrosis factor* TNF- $\alpha$ , de

l'IL-1 $\beta$  et de l'IL-8 et entraîne la sécrétion d'IL-8 par les CE. Plusieurs cytokines favorisent l'expression de la PR3 à la surface des PNN, en particulier le TNF- $\alpha$ , l'IL-8 et à un degré moindre le TGF. [40]

### ***Myéloperoxydase (MPO) :***

La MPO est présente dans les granules azurophiles des PNN et est également exprimée par les monocytes. Le gène de la MPO, situé sur le chromosome 17, code pour une protéine dimérique de 140 kDa composée de 2 chaînes lourdes de 55 kDa et 2 chaînes légères de 15 kDa. La MPO joue un rôle bactéricide essentiel dans les conditions physiologiques. Libérée par les PNN activés, la MPO peut se fixer de manière non covalente à la surface des CE. Cette enzyme est capable, en présence de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), d'induire la production d'oxydants puissants comme le monoxyde d'azote (NO), et d'entraîner des dommages cellulaires et glomérulaires in vivo ainsi que le décollement des CE in vitro. [40]

#### **1. Priming des Neutrophile et monocytes**

Un processus déclenché par des stimuli pro-inflammatoires systémique ou spécifique au tissu. Dans les vascularites à PR3-ANCA et MPO-ANCA, plusieurs stimuli tels que TNF- $\alpha$ , C5a, IL-18, IL-1 $\beta$ , IL-2R $\alpha$ , IL-6, G-CSF, GM-CSF, high-mobility-group-protein B1(HMGB1) et macrophage MIF sont élevée par rapport aux contrôles. Une expression élevée de TNF- $\alpha$ , Interféron (IFN)-  $\gamma$  et d'une désintégrine et métalloprotéase 17( ADAM17), impliqué dans le priming des monocytes.[40]

L'activation du système de complément par voie alternative joue un rôle bien défini dans le priming des neutrophiles, ainsi que les récepteurs TLR (Toll-Like Receptors) qui sont exprimé a la surface des neutrophiles, monocytes et cellules endothélial. [42]

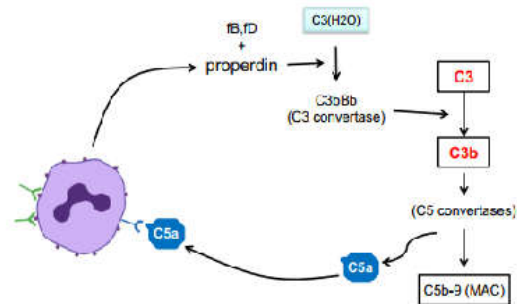
#### **2. Activation des neutrophiles et monocytes**

Les neutrophiles activé par des ANCA libèrent des NETs ( Neutrophile Extracellular Traps ) qui jouent un rôle critique dans les mécanisme menant à la lésion vasculaire et à la production davantage des ANCA. Le système de complément fait partie des stimuli engagés dans l'activation des neutrophiles et ainsi a la perpétuation de la vascularite. L'implication de Monocyte Chemoattractant Protein-1 MCP-1, qui a pour rôle d'attirer les monocytes et macrophages vers le site de l'inflammation, est démontré par le taux urinaires des MCP-1 dans les deux vascularites a PR3-ANCA et a MPO-ANCA.[38]

L'IL-8 attire et active les neutrophiles, et par suite, amplifie les lésions médiées par les neutrophiles dans les vascularites à PR3-ANCA et à MPO-ANCA. Les taux de IL-1 $\beta$ , IL-6 et TARC (Thymus and activation-regulated chemokine) sont aussi élevés dans les deux entités. Dans les vascularites à PR3-ANCA, les taux de TNF- $\alpha$ , Thromboxane A2 (TXA2) et CD14 sont élevés tandis que pour les vascularites à MPO-ANCA, le CC-Motif Chemokine receptor (CCR8) présente un taux élevé et une expression inférieure de l'IL-10. [38]

### *Role de l'activation du complément :*

Dans les VAA Le système de complément est activé par voie alternative et représente un élément clé dans la pathogénie de l'interaction C5a-C5aR.[42] La liaison des ANCA aux auto-antigènes (protéinase 3 et myéloperoxydase) à la surface des cellules entraîne l'activation des neutrophiles et la libération de facteurs (properdine) qui activent la voie alternative du complément. Le complexe d'attaque membranaire (MAC; C5b-9) joue un rôle limité, mais la génération de l'anaphylatoxine C5a attire d'autres neutrophiles et, en se liant au récepteur C5a de surface cellulaire (CD88), améliore le priming et l'activation des neutrophiles, entraînant la formation d'un boucle d'amplification favorisant l'inflammation. [43]



**Figure 10:** Rôle de complément dans les vascularites à ANCA [43]

### **3. Le rôle des lymphocytes T :**

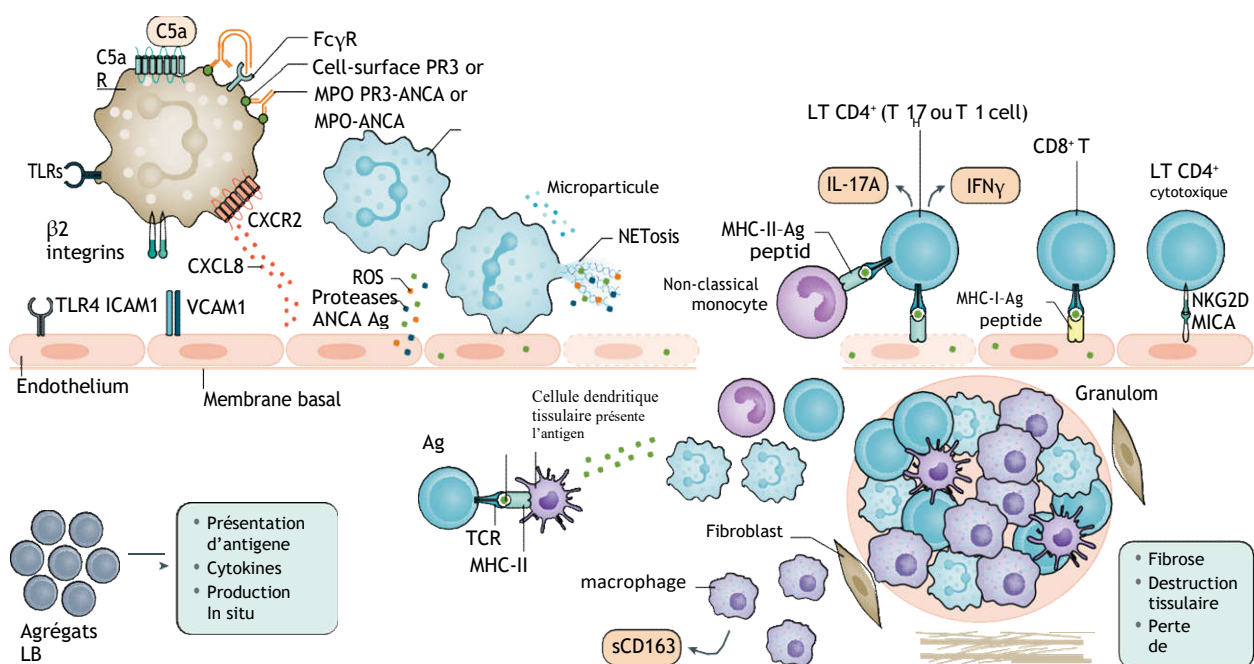
En plus de l'immunité humorale, l'immunité cellulaire est importante dans la pathogénèse des AAV. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (qui favorisent la production d'ANCA) et les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> reconnaissent les antigènes ANCA déposés dans les tissus périphériques par les neutrophiles activés lorsqu'ils sont dans un complexe avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (MHC-II) ou MHC-I. Les lymphocytes T spécifiques de l'auto-antigène s'activent et se différencient en lymphocytes T helper (TH), y compris les lymphocytes T helper folliculaires (TFH) qui aident les lymphocytes B, les lymphocytes helper de type 1 (TH1) et les LT helper producteurs d'IL-17A (TH17); un phénotype épuisé est associé à un risque réduit de rechute de la maladie. La corrélation entre l'épuisement, avec la perte progressive de la fonction des lymphocytes T effecteurs (qui participent à la lésion),

et les résultats favorables de la maladie s'étend à plusieurs maladies auto-immunes et auto-inflammatoires [42]

**4. Le rôle des lymphocyte B :**

Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes et en cellules mémoire. Les plasmocytes sécrètent des auto-anticorps anti-PR3 (PR3-ANCA) ou MPO-ANCA. Après la perte de tolérance, la survie des lymphocytes autoréactifs favorise les maladies évolutives et chroniques. Le facteur d'activation et de survie des cellules B (BAFF) est produit par les neutrophiles stimulés par les ANCA, ses taux sont élevés chez les patients atteints d'AAV. Après l'épuisement thérapeutique des lymphocytes B, BAFF peut favoriser la rechute en stimulant la récupération des lymphocytes B autoréactifs. Les cellules B et les agrégats de cellules B sont présentes dans des lésions plus chroniques, ce qui implique des rôles supplémentaires pour les cellules B spécifiques de l'antigène au-delà de la production d'anticorps. [42]

**5. Lésion Endothéliale et tissulaire**



**Figure 11:** lésion endothéliale et tissulaire dans les granulomatose avec poly angéite GPA et polyangéite microscopique MPA

Les neutrophiles adhérents induisent une lésion endothéliale par plusieurs mécanismes. Ils produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et dégranulent, libérant des protéases et

des antigènes ANCA. Ils génèrent des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) et subissent la mort cellulaire par NETosis. [42]

Les mécanismes de lésion des tissus extravasculaires comprennent l'extravasation de leucocytes inflammatoires et la formation d'agrégats de cellules B qui peuvent présenter des antigènes ANCA aux cellules T, produire des cytokines pro-inflammatoires et produire des ANCA in situ. Les cellules dendritiques résidentes dans les tissus et recrutées présentent un antigène, tandis que les macrophages résidant dans les tissus et recrutés sont pro-inflammatoires et pro-fibrotiques. Ces macrophages libèrent le CD163 soluble (sCD163), qui est un biomarqueur potentiel de l'activité de la maladie. Les leucocytes dans les granulomes contribuent aux lésions inflammatoires. [42]

### *la granulomatose éosinophilique avec polyangéite :*

Les polynucléaires éosinophiles jouent probablement un rôle déterminant dans la physiopathologie de la maladie. Ils sont plus nombreux et activés lors des phases d'activité de la maladie, en partie en raison d'une production accrue de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13 et IL-5) par les lymphocytes T stimulés. De plus, il existe une relation étroite entre le taux sérique d'IL-5 et l'activité de la maladie. Cette production de cytokines de type Th2 serait également à l'origine d'une activation des lymphocytes B, ce qui pourrait aboutir dans certains cas à l'apparition d'ANCA pathogènes, le plus souvent de spécificité anti-MPO. Ce rôle central de l'IL-5 est à l'origine du développement de thérapies ciblées. [44]

### **3.3.6. Traitement des Vascularites a ANCA**

Le traitement initial pour induire une rémission de la maladie consiste à réduire l'inflammation avec des médicaments immunosuppresseurs, généralement des glucocorticoïdes et du cyclophosphamide ou du rituximab. Par la suite, la thérapie pour maintenir la rémission consiste à minimiser la dose de glucocorticoïdes et le rituximab en cours, ou à remplacer le cyclophosphamide par des médicaments immunosuppresseurs moins toxiques, tels que l'azathioprine ou le méthotrexate. Les dommages aux organes chez les patients atteints d'AAV nécessitent une évaluation spécialisée. [42]



### **Glucocorticoïdes :**

Les glucocorticoïdes sont un élément central dans la prise en charge des VAA, notamment dans le cadre d'une atteinte rénale, mais sont insuffisants à eux seuls. Les traitements actuels suggèrent des glucocorticoïdes commençant à des doses élevées suivies d'une réduction progressive des stéroïdes. Les patients atteints d'VAA avec GN à progression rapide ou hémorragie alvéolaire reçoivent généralement de la méthylprednisolone pulsée, 500 à 1 000 mg, par jour pendant 3 jours. Par la suite, la prednisone orale est débutée à 1 mg/kg par jour avec un maximum de 60 à 80 mg par jour et poursuivie pendant 2 à 4 semaines, après quoi une diminution progressive de la prednisone est commencée. Il n'y a pas de consensus sur le meilleur régime de réduction progressive ou sur la durée de la corticothérapie pour l'VAA. Dans la plupart des essais, la prednisone est soit réduite à 5 à 10 mg à 6 mois, soit le traitement est interrompu à ce stade. Bien qu'ils soient efficaces pour contrôler l'activité de la maladie, il existe une association significative entre l'exposition aux glucocorticoïdes et les effets indésirables. [43]

### **Cyclophosphamide :**

Les VAA qui touchent les organes et qui sont potentiellement mortelles ont été traités avec une thérapie combinée de glucocorticoïdes et de cyclophosphamide pendant des décennies. Ce régime, bien qu'efficace chez > 90 % des patients, est limité par une toxicité importante. Le cyclophosphamide peut être administré par voie orale ou intraveineuse et le traitement est poursuivi pendant 3 à 6 mois jusqu'à la rémission. Selon l'essai Cyclops, la dose cumulée est plus élevée dans le groupe cyclophosphamide oral et le cyclophosphamide intraveineux est associé à moins d'épisodes de leucopénie. Par contre, bien que le groupe cyclophosphamide oral présente un risque plus faible de rechute, vraisemblablement lié à la dose cumulée plus élevée, cela ne se traduisait pas par des différences de survie rénale ou globale. [43]

### **Rituximab :**

Le Rituximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui épuise les populations de lymphocytes B s'est avéré meilleur pour le traitement de la maladie PR3-ANCA positive, pour les nouveaux patients ainsi que pour les rechuteurs. En conséquence de la non-infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide démontrée pour l'VAA, y compris les patients

atteints d'insuffisance rénale moins sévère, et de la grande efficacité de l'association du rituximab et d'un cyclophosphamide à court terme pour l'insuffisance rénale sévère, le rituximab est devenu une partie du traitement standard et par la suite les observations cliniques mettent en évidence un bénéfice du rituximab dans divers contextes. C'est particulièrement le cas chez les patients plus jeunes lorsque la préservation de la fonction gonadique est souhaitée, et chez les patients plus âgés car le rituximab a été associé à une prévalence plus faible de dépression médullaire et à moins d'infections. [47]

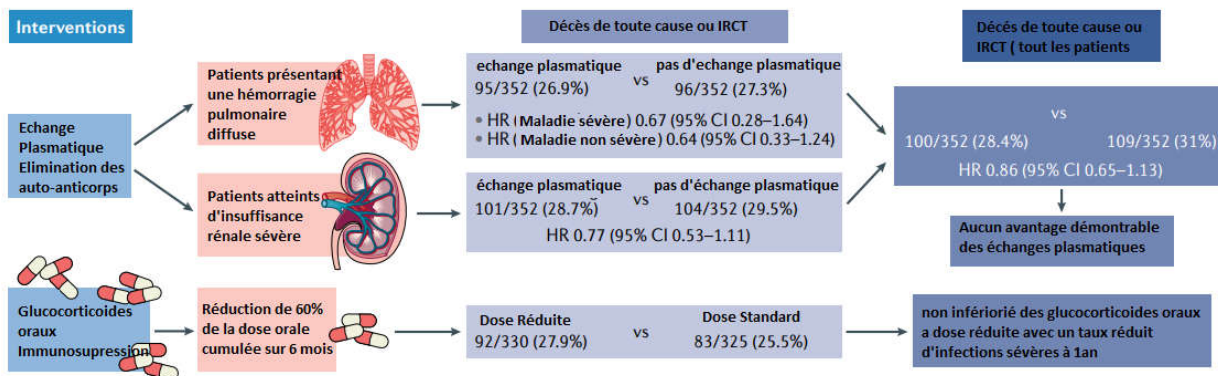
### **Mycophénolate Mofetil :**

Le mycophénolate mofétil a été étudié dans deux essais contrôlés de faible effectif en traitement d'induction versus cyclophosphamide sur un total de 75 patients atteints de PAM avec atteinte rénale modérée. Les résultats montrent que le mycophénolate mofétil est non-inférieur au cyclophosphamide pour l'induction de la rémission mais est suivi d'un taux de rechute plus important, en particulier chez les patients ayant des ANCA anti-PR3 à l'induction du traitement. Le MMF n'est pas indiqué en première ligne comme traitement d'induction, ni surtout en entretien, mais reste une alternative possible si aucun des autres traitements ne peut être utilisé, dans des situations très particulières, notamment en cas d'ANCA anti-MPO, après avis d'un centre de référence ou de compétence. [44]

**Echange Plasmatique :**

La base pour considérer l'échange plasmatique dans IVAA est que l'élimination des ANCA et d'autres médiateurs inflammatoires peut favoriser une inversion plus précoce de la réponse immunologique et minimiser les lésions tissulaires. L'essai MEPEX a examiné le rôle de la plasmaphérèse comme traitement adjuvant au cyclophosphamide et aux glucocorticoïdes oraux chez les patients atteints d'une VAA nouvellement diagnostiquée et présentant une insuffisance rénale sévère. [43]

L'essai PEXIVAS non publié a évalué le rôle du plasma échange chez les patients atteints d'AAV sévère. En revanche, cette étude n'a montré aucune différence dans les critères d'évaluation principaux entre les groupes d'échange plasmatique ou sans échange plasmatique, et l'analyse des sous-groupes n'a pas montré de bénéfice chez les patients présentant une hémorragie pulmonaire. Une fois confirmées, ces données limiteront probablement l'utilisation de l'échange plasmatique dans l'AAV, principalement pour les patients atteints d'une maladie combinée AAV et antiGBM.[43]



**Figure 12:** Principaux résultats de l'essai PEXIVAS. HR (Hazard Ratio : Taux de dangerosité), CI (confidence interval : intervalle de confiance). [46]

L'échange plasmatique n'est clairement pas « out » et doit être considéré sur la base d'une combinaison de résultats histologiques, de paramètres cliniques tels que la détérioration de la fonction rénale malgré un traitement standard en cours, un âge plus jeune avec un potentiel élevé de récupération rénale et une hémorragie alvéolaire sévère nécessitant un traitement en unité de soins intensifs. [45] L'essai suggère également que des doses plus faibles de glucocorticoïdes peuvent être aussi efficaces que les doses plus élevées actuellement utilisées dans la pratique courante et que la réduction de la posologie pourrait réduire l'incidence des infections graves associées à ces médicaments. [46]

---

**CHAPITRE II :**  
**VASCULARITE**  
**CRYOGLOBULINEMIQUE**

## Chapitre II : vascularites cryoglobulinémiques

### 1. Définitions :

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques ou des complexes immuns qui précipitent de façon réversible à une température inférieure à 37°C et se redissolvent à 37°C [80]. La cryoglobuline peut rester une anomalie biologique isolée ou être responsable d'une vascularite des vaisseaux de petit calibre avec des lésions cutanées à type de purpura (voir d'ulcères ou de nécroses distales), des arthralgies, des neuropathies périphériques, des glomérulonéphrites membranoprolifératives et plus rarement des atteintes cardiaques ou digestives .[81]

#### 1.1. Classification clinico-immunologique :

Pour classer les différents types de cryoglobuline, la classification de JC Brouet [52] est la plus utilisée et repose sur une analyse immuno-chimique des cryoglobulinémies permettant de définir trois types :

- **Les cryoglobulinémies de type I** : composées d'une immunoglobuline monoclonale unique, le plus souvent de type IgM ou IgG. [53]

- **Les cryoglobulinémies de type II** : composées d'immunoglobulines polyclonales qui sont associées à un ou plusieurs constituants monoclonaux, formant ainsi un complexe immun. Le plus souvent, l'Ig monoclonale est une IgM associée à des IgG polyclonales (cryoglobulinémie mixte monoclonale). Isolées séparément aucune de ces Ig ne précipite à une température inférieure à 37 °C .L'IgM monoclonale a une activité facteur rhumatoïde et se lie à la fraction Fc des IgG. [53]

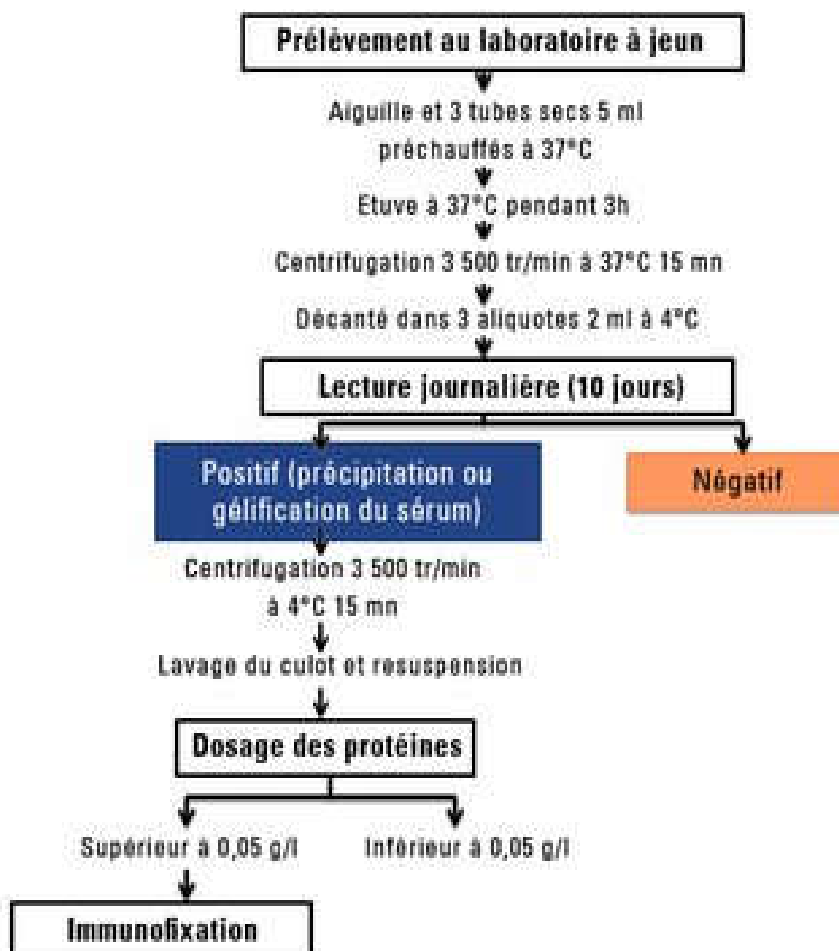
- **Les cryoglobulinémies de type III** : sont composées uniquement d'immunoglobulines polyclonales et peuvent être composées d'une association d'IgM et d'IgG polyclonales (cryoglobulinémie mixte polyclonale). Elles sont fréquentes, parfois détectées chez des sujets sains, à des taux faibles et de signification clinique incertaine en dehors de tout contexte particulier. [53]

Cette classification immuno-chimique permet notamment de guider la démarche diagnostique (étiologie de la cryoglobuline) et la démarche thérapeutique (Tableau I). [53]

### 2. Méthodologies :

La mise en évidence d'une cryoglobulinémie nécessite plusieurs précautions importantes. Le non-respect de ces précautions peut mener à des résultats faussement négatifs. Afin d'éviter la formation prématurée du cryoprécipité, le prélèvement sanguin doit obligatoirement être acheminé à 37 °C jusqu'au laboratoire où la centrifugation sera effectuée à 37 °C. Les cryoglobulines sont des immunoglobulines précipitant à une température inférieure à 37 °C. Une fois centrifugé, le sérum est conservé au froid à 4 °C pour une durée 8 jours, afin de ne pas méconnaître un précipité tardif. Après l'avoir dissous par réchauffement, le cryoprécipité est purifié, typé par immunoelectrophorèse, permettant la classification décrite ci-dessus et dosé par immuno-fixation ou immuno-empreinte (Western-blot). Il n'y a pas toujours de parallélisme entre l'importance des signes cliniques et la quantité de cryoglobuline présente dans le sérum, même si en moyenne les patients symptomatiques ont

des taux plus élevés que les non symptomatiques [53].



### Figure 13: Proposition d'une démarche d'identification des cryoglobulines

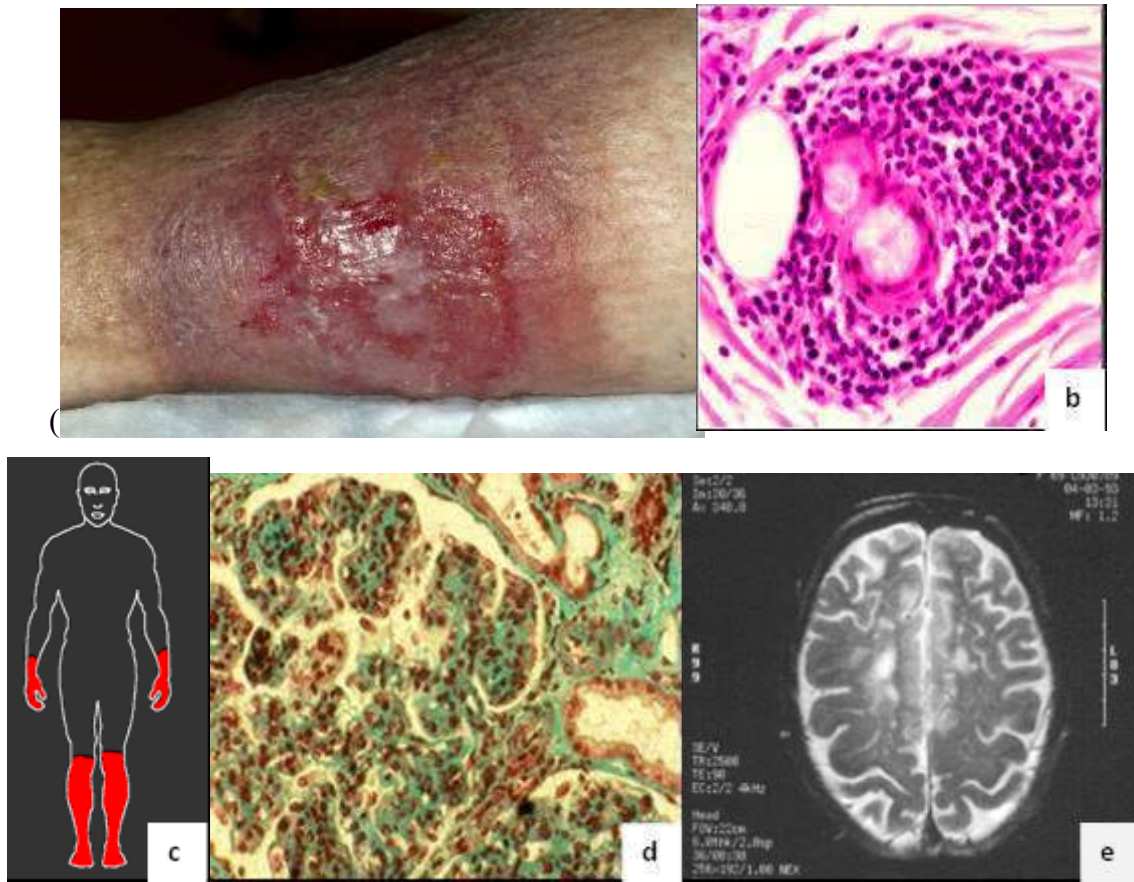
La caractérisation d'un seuil pathologique de la cryoglobulinémie a été longtemps discutée. Les concentrations supérieures à 50 mg/litre sont considérées comme pathologiques. Compte tenu des difficultés techniques à mettre en évidence la cryoglobuline dans certains cas (du fait de sa grande instabilité thermique et de sa tendance à précipiter dans le tube si la température baisse sous les 37 °C avant que le prélèvement soit conditionné au laboratoire), il est important de rechercher les signes biologiques associés qui suggèrent la présence d'une cryoglobuline. ° [Tableau 2].

L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal. Le diagnostic typique de vascularite cryoglobulinémique mixte repose sur l'association d'un purpura vasculaire, d'une cryoglobulinémie et d'une baisse du C4. Cependant, une authentique vascularite cryoglobulinémique peut exister en l'absence de détection de la cryoglobuline. [53]

### **3. Les vascularites cryoglobulinémiques : présentation clinique**

Les cryoglobulinémies peuvent être responsables de vascularite (surtout pour les cryoglobulines mixtes) qui font partie des vascularites systémiques à complexes immuns. Il s'agit d'une maladie à prédominance féminine (2 F/1H), dont les symptômes débutent entre la 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> décennie, sans caractéristique particulière en fonction des races. [54]

Tout d'abord les signes généraux sont fréquents avec une asthénie importante. Une fièvre inexplicée, associée ou non à une altération de l'état général, peut s'associer au tableau. Les différentes manifestations cliniques ainsi que leurs fréquences en fonction du type de cryoglobuline sont indiquées dans le **tableau I**. [54]



**Figure14 :** Manifestations cliniques des vascularites cryoglobulinémiques

(a. Ulcère cutané sévère, b. Biopsie neurologique mettant en évidence une vascularite avec infiltrat inflammatoire péri-vasculaire, c. Topographie de l'atteinte neurologique périphérique avec un caractère longueur dépendant, d. biopsie rénale montrant une glomérulonéphrite membrano-proliférative, e. IRM cérébrale mettant en évidence une vascularite cérébrale)

### 3.1. Purpura vasculaire :

Il est souvent révélateur, évoluant par poussées successives intermittentes, débutant toujours aux membres inférieurs et pouvant parfois s'étendre jusqu'à l'abdomen. Il s'agit d'un purpura non prurigineux, infiltré, d'aspect pétéchial ou papulaire, pouvant être nécrotique notamment dans les cryoglobulinémies de type I. On peut également observer surtout dans les cryoglobulinémies de type I des nécroses distales au niveau des membres supérieurs ou inférieurs.[54]



### 3.2. Atteintes articulaires :

Les atteintes articulaires (50-75 %) sont souvent liées à des arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Les arthrites vraies sont possibles mais plus rares et ne sont pas destructrices. L'atteinte rachidienne est beaucoup plus rare. [54]

### 3.3. Atteinte rénale :

Elle est habituellement retardée et se manifeste par une protéinurie, une hématurie microscopique parfois associée à une insuffisance rénale. Un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique aigu peuvent survenir ; une hypertension artérielle est fréquente dès l'apparition de la néphropathie. [54]

### 3.4. Atteintes neurologiques :

Elles touchent essentiellement le système nerveux périphérique : polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice distale prédominant aux membres inférieurs chez 2/3 des patients, ou mononeuropathies multiples chez 1/3 des patients. L'atteinte commence volontiers par des troubles sensitifs superficiels avec douleurs neuropathiques et paresthésies. Le déficit moteur est plus rare et retardé (de quelques mois à quelques années), s'installant progressivement, prédominant sur les loges antéro-externes des membres inférieurs, plutôt asymétrique. [54].

### 3.5. Autres manifestations sont beaucoup plus rares (<5%)

#### *Atteinte digestive*

Elle se manifeste par des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales, une hémorragie digestive ou encore une perforation. L'atteinte digestive est la conséquence d'une vascularite mésentérique distale intéressant les artérioles et capillaires. [55]

#### *Atteinte du système nerveux central :*

L'atteinte du système nerveux central (vascularite cérébrale), bien que rare, a probablement été sous-estimée. Elle se manifeste par des déficits neurologiques aigus ou subaigus, des céphalées, des crises comitiales, une atteinte des nerfs crâniens, voire un accident vasculaire cérébral. [55].

### *Atteinte cardiaque :*

Elle est rare et associée à une mortalité plus importante. Elle se manifeste par une atteinte micro-vasculaire pouvant réaliser un tableau d'insuffisance cardiaque sévère. C'est une des causes de mortalité, et l'autopsie met en évidence des lésions de vascularite nécrosante des artérioles coronaires. Un infarctus du myocarde par atteinte des gros troncs coronaires est également possible. La péricardite aiguë est plus fréquente, mais rarement compliquée.[57]

### *Atteinte pulmonaire :*

L'atteinte pulmonaire (pneumonie organisée par bronchiolite oblitérante, d'hémorragie intraalvéolaire vraisemblablement due à une vascularite et d'alvéolites lymphocytaires) est extrêmement rare et souvent asymptomatique.[57]

**Tableau 3. Principales manifestations cliniques, biologiques et pathologies associées aux cryoglobulinémies en fonction de leur type immuno-chimique [67,69,71,79]**

Type immuno chimique	I	II /III
<b>Peau</b>		
Purpura	25-40 %	75-90 %
Raynaud	25 %-40 %	20-30 %
Ulcères/nécroses distales	30-35 %	5-15 %
Symptomes au froid /urticaire au froid	90-100 %	0-10 %
Livedo	10-15 %	5-10 %
<b>Arthralgie/arthrite</b>	25-30 %	50-80 %
<b>Atteinte neurologique</b>		
Neuropathie périphérique	30-50 %	50-75 %
Atteinte centrale	Exceptionnel	30-40 %
<b>Atteinte rénale</b>	15-30 %	+5
<b>Atteinte digestive</b>	Exceptionnel	Rare
<b>Atteinte cardiaque</b>	Exceptionnel	Rare
<b>Atteinte pulmonaire</b>	Exceptionnel	Rare

Types de cryoglobulinémie : type I = monoclonale pure ; type II = mixte avec un composant monoclonal ; type III = mixte polyclonale.

### **4. Physiopathologie**

Le mécanisme de cryoprécipitation est mal connu. Il dépend de nombreux paramètres comme la concentration en Ig, le pH, la force ionique, la température, mais aussi de la charge électrique directement fonction des séquences aminoacides et des composants glucidiques de l'immunoglobuline. Les lésions ischémiques peuvent être liées à une « obstruction » vasculaire par précipitation de la cryoglobuline, principalement dans les cryoglobulines de type I. Les cryoglobulinémies mixtes sont responsables de véritables vascularites à complexes immuns. Les paramètres expliquant la présence d'une vascularite symptomatique chez seulement certains patients ne sont pas parfaitement connus. En effet, les différents types d'Ig ont, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques, une propension plus ou moins importante, à former des complexes immuns (solubilité différente, rigidité variable et possibilité de clivage de certaines immunoglobulines limitant la formation de volumineux complexes immuns), à précipiter et à induire une réponse inflammatoire (recrutement du complément et du récepteur Fc des macrophages) [57].

Au cours de l'infection chronique par le VHC, le virus infecte les hépatocytes et les lymphocytes [58]. Cette infection chronique entraîne une stimulation prolongée des cellules B intra hépatiques et circulantes. Plusieurs études ont mis en évidence chez les patients avec une hépatite C compliquée d'une cryoglobuline une expansion des lymphocytes B mémoires IgM<sup>+</sup>, IgD<sup>+</sup> CD21<sup>low</sup> [59,60]. Du fait de la stimulation antigénique chronique, on observe donc progressivement une émergence de clones B qui produisent successivement dans le temps tout d'abord des IgM polyclonales (cryoglobulinémies de type III), puis des IgM oligoclonales (cryoglobulinémies de type II/III), et enfin une IgM monoclonale (cryoglobulinémies de type II) [57].

Le rôle majeur du VHC dans la pathogénie des lésions de vascularite cryoglobulinémique est démontré par la présence de protéines virales dans la peau (protéines E2 et core) et le rein (protéine core), et d'ARN génomique du VHC dans le nerf [61]. Bien que tous les sous types de lymphome non hodgkinien B aient été décrits en association au VHC, les lymphomes diffus à grandes cellules, qui résultent de la transformation de lymphomes de bas grade, et les lymphomes de la zone marginale sont les plus fréquents [62,63].

**5. Etiologies des cryoglobulines**

**Tableau 4 : Différences en fonction du type de cryoglobuline**

	<b>Cryoglobuline de type I</b>	<b>Cryoglobuline Mixte</b>
<b>Mecanisme</b>	« Obstruction » intracapillaire, vascularite rare	Vascularite des petits vaisseaux++, « obstruction » intracapillaire plus rare
<b>Clinique</b>	Nécroses cutanées/ischémies distales+++ , symptômes déclenchés au froid	Purpura, arthralgies, atteinte rénale glomérulaire
<b>Biologie</b>	Activité facteur rhumatoïde rare Hypocomplémentémie inconstante	Activité rhumatoïde positive Consommation C4
<b>Type Ig monoclonale</b>	IgM>IgG>IgA	IgM+++ (Kappa >> Lambda)

**5.1. Les cryoglobulinémies de type I :**

Les cryoglobulines monoclonales pures (type I) sont associées aux hémopathies malignes lymphoïdes B, le plus souvent une maladie de Waldenström, un myélome ou à une MGUS. La protéine monoclonale a alors l'activité cryoprécipitante. Les lésions observées sont volontiers liées à une précipitation et « obstruction » intravasculaire de l'immunoglobuline monoclonale dans les vaisseaux de petit calibre. lymphomes non hodgkiniens , leucémies lymphoïdes chroniques B, bien que les cryoglobulines mixtes de type II y soient plus fréquentes.

**5.2. Les cryoglobulinémies mixtes, type II ou type III :**

La principale étiologie des cryoglobulines mixtes (type II et type III) est l'infection par l'hépatite C (70 à 90 % des cryoglobulines mixtes) ;le plus souvent asymptomatique. Dans les différentes études de différentes zones géographiques, 56-95 % des patients avec une cryoglobulinémie mixte présentent des anticorps anti-VHC dans leur sérum [65,66]. Pour les cryoglobulines mixtes (type II et type III), non liées à l'hépatite C (10 à 30 % des cryoglobulines mixtes), le cadre étiologique est vaste : autres pathologies infectieuses, hémopathies malignes lymphoïdes B, ou maladies auto-immunes [Tableau I][67].

### **6. Pronostic**

Les cryoglobulinémies ont une évolution et un pronostic très variables d'un sujet à l'autre, qui dépendent de la sévérité des atteintes notamment rénales, digestives, cardiaques, et/ou neurologiques centrales. L'hémopathie sous-jacente est également un facteur pronostic majeur. Dans une étude rétrospective portant sur 242 patients ayant une cryoglobuline mixte non infectieuse symptomatique, les patients avec une cryoglobuline de type II, avaient, en comparaison avec les patients présentant une cryoglobuline de type III : plus de purpura, d'atteinte rénale, d'atteinte neurologique périphérique, des taux plus élevés de cryoglobuline et des taux plus bas de C3 et C4 [67].

Parmi les manifestations propres à la vascularite cryoglobulinémique, les atteintes gastro-intestinale et myocardique exposent à un plus haut risque de mortalité. Des séries anciennes ont notamment rapporté un âge supérieur à 65 ans et la présence d'une atteinte rénale comme facteurs pronostiques. [67].

Au cours de l'hépatite C, les principales causes de décès des vascularites cryoglobulinémiques sont : les infections induites par les immunosuppresseurs, la cirrhose, les atteintes cardiovasculaires et l'insuffisance rénale sévère. Les facteurs de mauvais pronostic principalement rapportés sont en effet : une fibrose hépatique sévère, une atteinte du système nerveux central, rénale ou cardiaque [68].

### **7. Traitement :**

#### **7.1. Cryoglobulinémies de type I :**

Le traitement des cryoglobulines symptomatiques de type I repose sur le traitement de l'hémopathie sous-jacente : polychimiothérapie du lymphome ou le traitement d'un myélome sous-jacent (comprenant en particulier le bortezomib, thalidomide, lenalidomide ou un agent alkylant) [69]. Dans les cryoglobulinémies associées à une gammopathie monoclonale IgM (prolifération lymphoplasmocytaire), le rituximab est plus volontiers utilisé [70]. Certaines atteintes sévères rénales ou les ulcères nécrotiques extensifs de jambes justifient également d'un traitement par échanges plasmatiques [72]. Une éviction du froid est recommandée en raison de son rôle aggravant sur la cryoglobulinémie [71,72].

#### **7.2. Cryoglobulinémies mixtes :**

### **7.2.1. Vascularite cryoglobulinémique associée l'hépatite C :**

Malgré l'efficacité manifeste des antiviraux sur les symptômes du VHC, l'immunosuppression demeure une option thérapeutique dans certains cas. En cas de manifestations sévères de la vascularite (insuffisance rénale sévère, nécrose cutanée, atteinte intestinale ou du système nerveux central), l'utilisation d'immunosuppresseur s'avère indispensable. Le rituximab a montré une meilleure efficacité que les traitements immunosuppresseurs conventionnels ou un placebo [71,72]. L'ajout de rituximab plus ribavirine, dans des études plus anciennes, permettait de réduire le délai de rémission clinique, d'améliorer le taux de réponse rénale et d'augmenter les taux de clairance de la cryoglobuline [73,74].

### **7.2.2. Vascularite cryoglobulinémique non associée à l'hépatite C**

Pour les cryoglobulinémies mixtes symptomatiques non liée au VHC, le traitement est là encore celui de la cause de la cryoglobuline [73, 74]. En cas d'infection, le traitement anti-infectieux est requis. Dans les maladies auto-immunes, le rituximab représente le traitement de première ligne en association avec les corticoïdes. Dans les formes les plus sévères, les échanges plasmatiques peuvent également être envisagés[77,78].

---

**CHAPITRE III :**  
**SYNDROME DES**  
**ANTIPHOSPHOLIPIDES**

### Chapitre III : Syndrome des antiphospholipides

#### 1. Définition

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une thrombophilie acquise classée comme maladie auto-immune. Il se définit principalement par la survenue de thromboses veineuses et/ou artérielles et de complications obstétricales (pré-éclampsie, fausses couches précoces, mort in utero). [83] Ces manifestations sont associées à la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) persistants qui font partie d'une famille très hétérogène d'anticorps [84]. On parle d'auto-anticorps puisqu'il s'agit d'anticorps retrouvés dans le sang et qui luttent contre les propres cellules de l'organisme. [85]

Le SAPL a été défini au milieu des années 1980 puis précisé par la suite.

Il peut être considéré de deux manières :

- Primaire lorsqu'il n'est associé à aucune autre maladie en particulier auto-immune.
- Secondaire si il est au contraire associé à une autre maladie de système et en particulier le lupus érythémateux systémique (LES). Il est cependant plus approprié et préférable de préciser à quelle maladie le SAPL est associé plutôt que d'utiliser le terme générique de "secondaire". [85].

#### 2. Epidémiologie

La prévalence du SAPL dans la population générale est faible. Les personnes ayant des anticorps antiphospholipides persistants et à titre significatif représentent seulement un faible pourcentage des patients présentant une thrombose veineuse ou artérielle. Cependant chez les patients jeunes présentant une thrombose, la fréquence de ces anticorps est plus élevée et peut atteindre 10 à 14% de ces patients [86].

Il est important de ne pas confondre la fréquence des aPL dans la population avec celle du SAPL puisque parfois des aPL sont découverts cependant les titres de ces anticorps sont faibles ou il s'agit d'anticorps non persistants. La prévalence des anticorps amenant à parler de SAPL est donc faible cependant elle peut atteindre 40% chez les patients atteints de LES. [87].

En effet, le SAPL secondaire et associé à une maladie auto-immune représente 47% des SAPL avec essentiellement une association au lupus érythémateux aigu disséminé qui

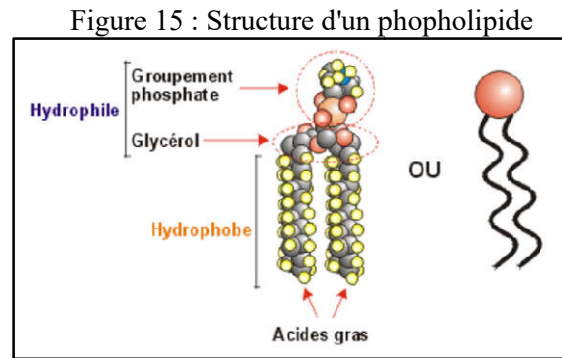


représente 37% des cas. Le SAPL primaire reste donc le plus fréquent avec un pourcentage de 53%. [88]

La fréquence du SAPL dans la population générale est faible et elle n'est pas connue précisément cependant ce syndrome est la cause la plus fréquente de thromboses veineuses inexpliquées (20 à 30% des thromboses veineuses profondes). [89]

### 3. Physiopathologie

Les phospholipides sont des lipides amphiphiles (figure 1) (possédant un côté hydrophile et un côté hydrophobe) et le principal constituant des membranes cellulaires (figure 2).



Ils représentent un élément important de l'hémostase. En effet, les interactions protéines-phospholipides et protéines-protéines sont essentielles dans la régulation de l'hémostase physiologique qui est définie par de nombreux processus qui permettent d'interrompre les hémorragies dues à des traumatismes vasculaires ; en l'absence de brèches vasculaires, l'équilibre entre effets pro-coagulants et anticoagulants permet de prévenir la formation de thromboses ainsi que les hémorragies. Cependant, en cas de SAPL, les aPL engendrent un état thrombogène et les thromboses sont observées sur une paroi vasculaire saine et elles peuvent toucher tout l'arbre vasculaire. [90]

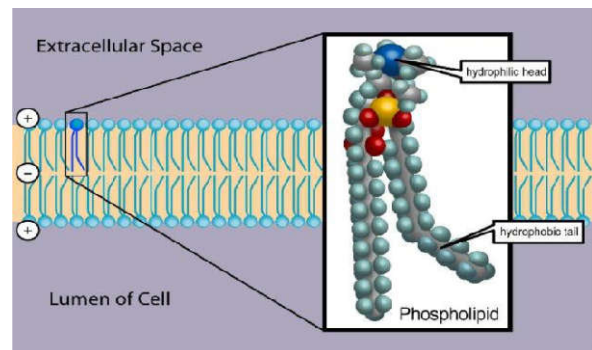


Figure 16 : Positionnement dans les membranes cellulaires

En ce qui concerne le SAPL, les manifestations cliniques sont attribuables au caractère pathogène des auto-anticorps. Les cibles sont multiples et ces aPL reconnaissent comme antigènes :

- Directement les phospholipides (PL) neutres ou anioniques comme le cardiolipide, le phosphatidyl sérine, ou encore le phosphatidyléthanolamine

- Des protéines associées à des PL (appelées cofacteurs) avec par exemple la beta-2glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2GP1) ou la prothrombine. En pratique, les cofacteurs protéiques sont capables de fixer les PL anioniques, créant des complexes qui seront alors reconnus par les auto-anticorps
- Les protéines seules comme la  $\beta$ 2GP1 ou l'annexine V. [91]

Ces aPL sont de deux principaux isotypes : les immunoglobulines G (IgG) et immunoglobulines M (IgM). L'isotypeIgG est le plus souvent retrouvé dans les maladies auto-immunes et le SAPL alors que l'isotypeIgM se retrouve plus fréquemment lors d'infections. L'isotype immunoglobuline A est rare. [92]

Les manifestations cliniques retrouvées dans le cadre du SAPL sont associées principalement à la présence d'un anticoagulant circulant (ACC), d'anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine 1 (a $\beta$ 2GP1) ou d'anticorps anticardiolipine (aCL). [92]

### 3.1. L'anticoagulant circulant

L'anticoagulant circulant également appelé anticoagulant circulant de type lupique ou encore lupus anticoagulant (LA) fait partie d'une famille d'anticorps qui présente une remarquable particularité; en effet, ils sont capables d'induire in vitro un allongement des tests de coagulation alors qu'ils sont responsables d'un état prothrombogène in vivo. Ces derniers reconnaissent le complexe prothrombinase constitué des facteurs Xa et Va et la prothrombine liés à des phospholipides anioniques. [93]

Sous le terme LA sont rassemblés des anticorps qui se différencient par leur dépendance ou non à la présence de cofacteurs plasmatiques ainsi que par la nature de ces cofacteurs et leur implication dans les complications thrombotiques. Les LA non dépendants en cofacteurs (comme nous le verrons après pour les aCL) sont essentiellement retrouvés au cours de manifestations infectieuses. [93]

En ce qui concerne les cofacteurs, de nombreuses protéines plasmatiques sont impliquées avec principalement la  $\beta$ 2GP1 puis la prothrombine, l'annexine V... Les LA dépendants de la  $\beta$ 2GP1 sont considérés comme les plus impliqués dans le risque de thrombose et dans la pathologie. [94]

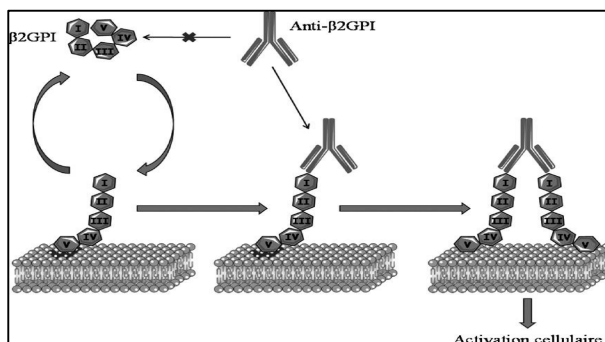
Les aPL et en particulier ces anticoagulants circulants semblent capables d'induire une résistance à la protéine C activée. Cette protéine est activée par une fraction de la thrombine

générée qui se lie à la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales. Une fois activée, elle interagit avec la protéine S qui est son cofacteur et exerce un effet anticoagulant par inactivation des facteurs Va et VIIIa par le biais d'un clivage enzymatique. Ceci explique l'effet procoagulant qui résulte de cette résistance et permet d'expliquer en partie la survenue de thromboses. [94]

Cet antigène entraîne un allongement des tests de coagulation dépendants des phospholipides qui n'est pas corrigé par l'ajout d'un plasma normal, cette expérience permet d'exclure un déficit en facteur de coagulation et montre qu'il s'agit bien d'un anticorps inhibiteur. [95]

### 3.2. Les anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine 1

La  $\beta$ 2-glycoprotéine 1 est un des antigènes majeurs avec la prothrombine reconnu par les aPL. Cette  $\beta$ 2GP1 possède des fonctions anticoagulantes qui ont été démontrées in vitro.. [95]



**Figure 17 : Modèle général d'activation cellulaire par les anti-  $\beta$ 2GP1 [96]**

La  $\beta$ 2GP1 a une faible avidité pour les phospholipides anioniques cependant cette dernière est multipliée par 100 lorsque les anticorps se fixent sur cette protéine. La  $\beta$ 2GP1 comporte 5 domaines, le I contient l'épitope de liaison aux anticorps alors que le V se lie aux phospholipides anioniques. La  $\beta$ 2GP1 se trouve au niveau plasmatique sous forme circulaire, sa fixation au niveau des phospholipides engendre un changement de conformation qui permet la reconnaissance par les anticorps qui vont entraîner une dimérisation de la  $\beta$ 2GP1. Cette modification augmente alors l'affinité de la  $\beta$ 2GP1 pour les phospholipides membranaires et conduit à l'activation cellulaire (figure 3).[96]

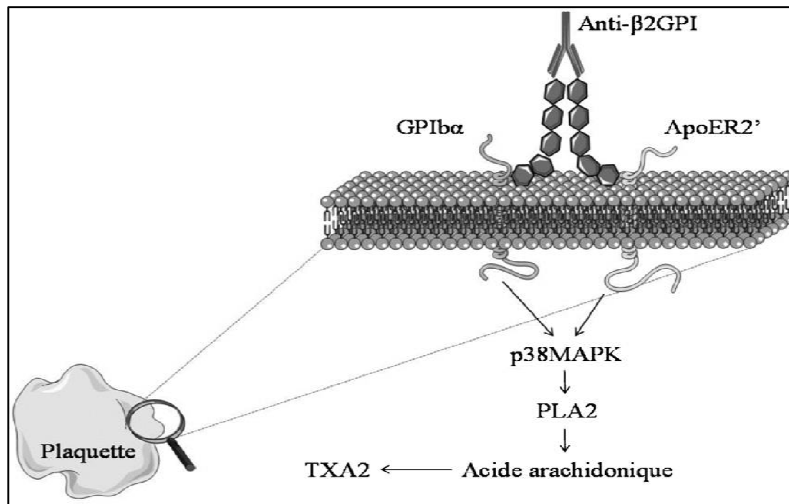


Figure 18 : Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les anti- β2GPI [97]

En d'autres termes, lorsque les anticorps se lient à la β2GPI, une modification de conformation lui permet alors de se lier aux plaquettes et les activer par l'intermédiaire du récepteur apoER2' et GPIbα (via la p38MAP kinase qui va engendrer une augmentation de tromboxane A2 plaquettaire proaggrégant) (figure 4) [97]

Les dimères de β2GPI sont également capables d'activer d'autres cellules telles que les cellules endothéliales. [97]

Ces anticorps dirigés contre la β2GPI semblent être les principaux responsables des manifestations thrombotiques. [97]

### 3.3. Les anticorps anti-cardiolipine

Le cardiolipide (en français) ou cardiolipine (en anglais) est un phospholipide anionique retrouvé dans la membrane interne des mitochondries (elle aurait pour rôle de la rendre imperméable aux ions) mais il est absent de la membrane des plaquettes et des cellules endothéliales.

Il existe deux catégories d'aCL :

- Les aCL vrais qui sont β2GPI indépendants et qui réagissent donc avec la cardiolipine seule. Ils sont alors retrouvés lors d'infections. Ils possèdent une avidité plutôt faible pour les phospholipides et n'ont pas d'activité thrombogène.

- Les aCL  $\beta$ 2GP1 dépendants qui ont pour cible des épitopes du complexe cardiolipine- $\beta$ 2GP1. Ce sont ces derniers qui sont retrouvés au cours des maladies auto-immunes et du SAPL. Leur présence est durable et ils sont considérés thrombogènes.

Dans le cadre du SAPL, la cible de ces anticorps est donc un complexe cardiolipine-cofacteur sérique et le principal cofacteur est la  $\beta$ 2GP1.

Ces anticorps ont été les premiers décrits dans le cadre du SAPL.

Ces trois types d'anticorps sont dits « conventionnels » et comme nous le verrons plus loin, ce sont ceux reconnus comme critères biologiques dans le diagnostic du SAPL. Les a $\beta$ 2GP1 et les aCL sont mis en évidence par des réactions immuno-enzymatiques avec essentiellement le test Elisa contrairement au LA qui est mis en évidence par des tests fonctionnels de la coagulation.

### **3.4. Les autres anticorps antiphospholipides**

Ils sont également appelés « non conventionnels » et ils ne font pas partie des critères biologiques qui définissent le SAPL :

- Les anticorps anti-prothrombine
- Les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE)
- Les anticorps anti-annexine V

## **4. Les manifestations cliniques du SAPL**

Comme pour les aPL, les manifestations cliniques retrouvées dans un SAPL sont nombreuses et très hétérogènes. Cependant seules les thromboses et les manifestations obstétricales entrent dans la définition du SAPL ainsi que dans le diagnostic.

### **4.1. Les thromboses**

#### ***Les thromboses veineuses :***

Ce sont les plus fréquentes et elles touchent en particulier les veines profondes des membres inférieurs. Elles peuvent évoluer en embolies pulmonaires. D'autres territoires peuvent être touchés avec les thromboses veineuses cérébrales, mésentériques, surrénaliennes,... Il a été démontré que le risque de thrombose dépend des anticorps

retrouvés, en effet la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique multiplierait par 6 le risque de thrombose veineuse alors que les autres anticorps le multiplierait par 2. [98]

### *Les thromboses artérielles :*

elles sont plus rares que les précédentes mais peuvent être aussi de localisation différente (coronaires, mésentère, rétine...) Pour les thromboses artérielles aussi le risque de survenue est très hétérogène et est associé aux anticorps, de nouveau l'anticoagulant circulant est associé au risque le plus élevé de thromboses artérielles [98].

En d'autres termes, il a été établi que les patients les plus à risque de thrombose sont ceux ayant « un profil d'aPL à haut risque » c'est-à-dire les patients présentant :

- un anticoagulant circulant
- une association de plusieurs aPL (ACC+aCL+aβ2GP1)
- des titres persistants d'aPL à un taux moyen ou élevé [99]

Que ces thromboses soient veineuses ou artérielles, la présence des anticorps augmente le risque de récurrence. Dans plus de 60% des cas les récurrences sont observées dans un territoire artériel si le premier épisode était artériel et dans un territoire veineux si il s'agissait d'un premier épisode veineux [100].

### **4.2. Les manifestations obstétricales**

Avec les thromboses, elles font partie des éléments principaux de la clinique et ce sont les critères influençant le diagnostic.

Dans sa forme obstétricale, le SAPL est responsable de complications à la fois fœtales et maternelles. La présence d'un anticoagulant circulant ou un antécédent de thrombose sont des facteurs prédictifs de complications pendant la grossesse. Les principales complications maternelles sont l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire... et les risques fœtaux sont dominés par les fausses couches précoces, la prématurité, le retard de croissance intra-utérin ainsi que la mort fœtale. [101]

Les fausses couches précoces (avant 10 semaines d'aménorrhée) sont fréquentes dans la population générale mais c'est le caractère répétitif d'au moins 3 événements qui est plus rare et qui permet de se diriger vers un SAPL. Les fausses couches tardives (après 10 semaines d'aménorrhée) sont elles bien plus rares dans la population générale et elles sont appelées

morts fœtales dans le cadre du SAPL. La pré-éclampsie également appelée toxémie gravidique se définit par une pression artérielle trop élevée et elle peut évoluer en éclampsie qui se caractérise par des convulsions. [101]

La présence d'aPL pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque de pré-éclampsie et d'insuffisance placentaire. Le caractère précoce (dès 15 à 16 semaines d'aménorrhées) ou sévère de la prééclampsie peut être évocateur de la maladie. Le seul traitement efficace possible de la prééclampsie et des insuffisances placentaires avec retard de croissance intra-utérin reste de provoquer l'accouchement et ceci explique en partie le risque important de naissances prématurées. [101]

La prise en charge de ces grossesses à risque est donc très importante et elle doit être multidisciplinaire, une consultation préconceptionnelle et la surveillance rapprochée tout au long de la grossesse permettent d'optimiser le traitement (qui sera décrit par la suite). Tout ceci améliore le pronostic et permet le plus souvent d'obtenir une issue favorable à la grossesse. En effet, avec l'amélioration des connaissances de la pathologie et la prise en charge pluridisciplinaire, le pronostic de grossesses menées avec succès (pour des femmes diagnostiquées auparavant ayant un SAPL) atteint un taux supérieur à 70%. [101]

### **4.3. Les autres atteintes**

Elles sont multiples et ne font pas partie des critères cliniques pour la classification de SAPL. Dans ce cas, on ne peut pas parler de SAPL dans la conception actuelle et les traitements seront différents. [102]

#### **Atteinte rénale :**

Une atteinte rénale est fréquemment associée avec classiquement une néphropathie vasculaire pouvant toucher toutes les structures vasculaires rénales définissant deux types : une forme artérielle (proximale et/ou distale, aiguë et/ou chronique) et une forme veineuse (plus rare). Cette atteinte résulte de la formation de thrombi formés in situ ou d'embolies rénales (à partir de thrombus de gros vaisseaux ou intracardiaque) qui causent une ischémie avec une hypertension artérielle secondaire qui peut être sévère. En l'absence de détection précoce et de traitement adéquat, cette atteinte peut se transformer en insuffisance rénale avec la nécessité de dialyse voire de transplantation.

#### **Atteinte cutanée :** (103) (104)

### a. Livedo

Le livedo du SAPL est un livedo ramifié – à mailles ouvertes, relativement fines – à l’opposé de celles du livedo du syndrome de Sneddon. Aussi, il n’est pas surprenant qu’il soit peu gênantsouvent de la seule manifestation cutanée. Toutefois, une acrocyanose est présente dans moins d’un tiers des cas.L’étude histologique d’une biopsie cutanée du livedo, prélevée sur les mailles ou entre les mailles, est le plus souvent non contributive ne permettant d’objectiver qu’une hyperplasie vasculaire non spécifique. En l’absence d’autre lésion, en particulier nécrotique, elle ne retrouve qu’exceptionnellement une thrombose d’une artériole de moyen calibre. Parfois, une endartériteoblitérante cellulaire ou fibrosante est objectivée, n’excluant pas unethrombose préalable (20 %). Dans notre expérience, le livedo devrait être considéré comme une cicatrice et non comme une lésion active. La biopsie du livedo est le plus souvent inutile. [103]

La prévalence du livedo au cours du SAPL varie de 16 à 25 %. Dans notre expérience , le livedo a été associé aux thromboses artérielles cérébrales , un livedo a été moins souvent observé chez les sujets ayant un phénotype uniquement veineux du SAPL. Dans les autres séries de la littérature, le livedo était également associé aux événements artériels, aux migraines, aux lésions valvulaires cardiaques, aux sténoses des artères rénales et aux thromboses intrarénales . Ainsi, le livedo apparaît comme le marqueur cutané du phénotype artériel du SAPL, lui-même associé aux valvulopathies cardiaques et aux thromboses de la microcirculation rénale. [103]

### b. Ulcérations cutanées

La relation entre ulcérations cutanées et antiphospholipides est connue de longue date, Au cours du lupus systémique, 87 % des malades avec ulcérations cutanées ont des anticorps anticardiopiline . Les ulcères post-phlébitiques sont rarement inauguraux, observés à la suite de thromboses veineuses profondes, plus ou moins extensives ou récidivantes. Un syndrome post-phlébitique est habituellement présent avec œdème, dermite ocre, lipodermatosclérose plus ou moins inflammatoire.[104]

À l’opposé, les ulcérations secondaires à des nécroses cutanées circonscrites sont fréquemment inauguraux (3,5 %), souvent seule manifestation clinique du SAPL. Plusieurs observations d’ulcérations torpides ressemblant à un Pyodermagangrenosum ont été



rapportées dans la littérature en association avec un SAPL primaire ou secondaire au lupus systémique. Ces lésions étaient exclusivement localisées sur les jambes.[104]

### **c. Gangrènes digitales**

Des gangrènes digitales ont été observées dans 3,3 % à 7,5 % des séries de malades, révélatrices dans environ 2,5 % des cas [83, 87]. La gangrène est parfois précédée d'un érythème distal, de macules cyanotiques ou d'aspect pseudo-cellulitique. L'imagerie objective relativement aisément les sténoses ou occlusions vasculaires des vaisseaux de gros ou moyen calibre.

### **d. Phlébites superficielle**

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7 % des 1 000 malades de la cohorte européenne . Pourtant cette manifestation, considérée comme peu spécifique, a été exclue des critères de classification du SAPL . Le plus souvent, le diagnostic de phlébite superficielle est cliniquement évident ; cependant, il requiert dans quelques cas un écho-Doppler ou une biopsie cutanée. Au cours du SAPL, ces phlébites superficielles sont surtout localisées sur les membres inférieurs. Rappelons que des phlébites superficielles récidivantes du tronc peuvent révéler un cancer parfois accompagné de la production d'anticorps antiphospholipides.

### **e. Lésions cutanées pseudo-vasculitiques**

Les lésions cutanées pseudo-vasculitiques ressemblent cliniquement à des lésions de vasculite ; elles ne sont généralement rapportées à un événement thrombotique qu'après les résultats de la biopsie cutanée, surtout chez les sujets ayant un lupus systémique. Elles sont inaugurales du SAPL dans 3 % des cas et observées au cours de la maladie dans 3 à 4 % des cas .Différents aspects cliniques sont possibles :

- purpura
- lésions érythémateuses ou cyanotiques des mains et des pieds
- papules ou nodules des membres ou des extrémités.

### **f. Nécrose cutanée extensive superficielle**

Des nécroses cutanées superficielles extensives ont été rapportées dans 2 % thrombotique. Leur début est volontiers brutal avec un purpura nécrotique, laissant rapidement place à une plaque escharrotique noirâtre bordée d'un liseré purpurique témoignant de leur évolutivité. L'aspect rétifforme des lésions est très suggestif du processus thrombotique. Elles sont

localisées sur les membres, le visage (joues, nez, oreilles) ou les fesses. La biopsie de la bordure purpurique met généralement en évidence des thromboses diffuses des vaisseaux dermiques et hypodermiques avec nécrose cutanée secondaire environ des cas de SAPL [83, 87]

### **Anétochromies**

Les lésions d'anétochromie correspondant à des pertes localisées du tissu élastique, non centrées par un follicule pileux, sont souvent à peine visibles, méconnues des médecins non dermatologues . Elles sont rares (2 %), non signalées dans les revues internistes ou rhumatologiques [83, 87]. Pourtant, au cours du lupus, les lésions d'anétochromie sont un marqueur de la présence d'antiphospholipides. Généralement, la biopsie cutanée est trop tardive pour objectiver la thrombose vasculaire. En effet, il est probable que la destruction du tissu élastique puisse être secondaire à la libération de métalloprotéinases engendrée par l'hypoxie-réoxygénation.

### **g. Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales**

Les hémorragies en flammèches sousunguéales forment des lésions purpuriques, linéaires, situées au tiers externe de l'ongle, dans l'axe des rainures du lit unguéal ; elles ne disparaissent pas sous la pression. Elles peuvent résulter d'une dystrophie unguéale ; ailleurs, elles surviennent sur ongles sains ,Ces hémorragies en flammèches sousunguéales sur ongles sains ont été initialement décrites comme une manifestation de l'endocardite infectieuse. En fait, elles peuvent être secondaires à différents processus thrombotiques ou emboliques. Au cours du SAPL

Le traitement des t lésions cutanées dépend du type de manifestations cutanées et des autres manifestations du SAPL. Il est curatif et préventif. L'indication d'une anticoagulation efficace par héparinothérapie est incontournable en présence de nécroses extensives et/ou de gangrènes digitales. Si celle-ci ne suffit pas à enrayer le processus thrombotique, d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être proposées : échanges plasmatiques, corticoïdes, gammaglobulines, cyclophosphamide si présence d'un lupus, rituximab, éventuellement en association . Le but de ces traitements est d'associer une anticoagulation efficace pour stopper la thrombose et de prévenir la formation ainsi que la circulation des antiphospholipides et de leurs médiateurs à l'origine de l'entretien de l'hypercoagulabilité. Les traitements locaux

conduisant à l'exérèse des tissus nécrosés sont importants, notamment pour la prévention des infections secondaires.

Aucun traitement n'est efficace pour traiter le livedo qui peut apparaître ou s'étendre sous anticoagulation ou antiagrégants .

### **Atteinte cardiaque :**

dans le SAPL, des lésions valvulaires cardiaques sont fréquentes avec des dysfonctions , des végétations et des épaissements valvulaires

### **Thrombopénie :**

Dans le cadre du SAPL, elles peuvent être de 2 types avec des conséquences différentes :

- Thrombopénie par destruction des plaquettes qui est accélérée d'un mécanisme immunologique (présence d'auto-anticorps en plus des aPL qui sont dirigés de manière spécifique contre les glycoprotéines majeures et les plaquettes). Cette thrombopénie peut alors entraîner un risque hémorragique comme c'est le cas des thrombopénies auto-immunes.
- Thrombopénie suite à une activation de la coagulation (via la thrombine) et à un processus de consommation. Contrairement à la précédente, cette thrombopénie engendre donc un risque de thrombose.

### **Atteinte neurologique :**

en dehors des accidents vasculaires cérébraux ischémiques qui font partie intégrante des thromboses et donc des critères cliniques du SAPL, d'autres atteintes neurologiques non ischémiques ont été rapportées telles que des myélites transverses, des épilepsies, des céphalées, des migraines, la chorée et des troubles cognitifs

## **5. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides**

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est une complication rare du SAPL, en effet il est rencontré dans moins de 1% des cas de SAPL qu'ils soient primaires ou associés à un lupus. Dans 50% des cas, il est inaugural et donc révélateur du SAPL et dans les autres cas il survient en cours de l'évolution du syndrome. La survenue d'un CAPS peut être favorisée par l'apparition d'une infection, par une intervention chirurgicale ou par l'arrêt de l'anticoagulation.

Il est caractérisé par l'apparition rapide de multiples thromboses en présence d'aPL. En quelques jours, une défaillance multiviscérale apparaît avec un risque de mortalité à court terme qui a diminué ces dernières années mais qui reste important

Le diagnostic de CAPS se fait selon des critères définis considéré en présence des 4 critères suivants :

- Atteinte d'au moins trois organes, systèmes ou tissus
- Symptômes développés en moins d'une semaine
- Confirmation anatomopathologique d'une occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu
- Présence aPL (aCL ou LA)

La prévention du CAPS repose sur une prise en charge adaptée des patients lorsqu'un acte chirurgical ne peut pas être évité, sur le traitement rapide lors de la survenue d'épisodes infectieux et sur l'éducation des patients atteints de SAPL.

Le traitement curatif du CAPS repose lui sur l'association d'une anticoagulation efficace, d'une corticothérapie et d'échanges plasmatiques ou de perfusions d'immunoglobulines à doses élevées. [106]

### **6. Classification de la maladie**

La classification du SAPL est réalisée grâce à des critères qui ont été actualisés à la conférence internationale de Sydney de 2006. Ils résument les manifestations cliniques et biologiques qui permettent de parler de SAPL. Selon ces critères, on peut conclure à la présence d'un SAPL devant l'association d'une au moins, des manifestations cliniques caractéristiques et reconnues et la mise en évidence sur le plan biologique d'aPL par le biais d'une technique de référence. [107]

Présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides si il y a mise en évidence

#### **1. Thrombose**

##### **Critères cliniques**

Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle et/ou veineuse dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être confirmée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire par un aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de

référence ou d'un examen histopathologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire

### **Critères biologiques**

. Présence d'un anticoagulant circulant confirmée au moins deux fois, à 12 semaines d'intervalle. LA mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

### **2. Manifestations obstétricales**

#### **Critères cliniques**

-Une ou plusieurs morts fœtales inexplicées (à la 10<sup>e</sup> semaine de gestation ou au-delà), et sans anomalies morphologiques, (morphologie normale établie par échographie ou examen direct)

ET/OU

-Une ou plusieurs naissances prématurées (avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation) d'un nouveau-né morphologiquement normal ayant pour cause une pré-éclampsie grave, une éclampsie ou une insuffisance placentaire reconnue.

ET/OU

-au moins 3 avortements spontanés (avant la 10<sup>e</sup> semaine de gestation) inexplicés c'est-à-dire non liés à la présence d'anomalie anatomique ou hormonale maternelle ou chromosomique parentale

#### **Critères biologiques :**

-Présence d'anticorps anticardiolipides d'isotypeIgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé, retrouvés au moins deux fois à 12 semaines d'intervalle minimum. aCL détectés par ELISA standardisé.

-Présence d'anticorps anti-β2 glycoprotéine-I d'isotypeIgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé, retrouvés au moins deux fois à 12 semaines d'intervalle minimum. aβ2GP1 détectés par ELISA standardisé.

### 7. Tests biologiques :

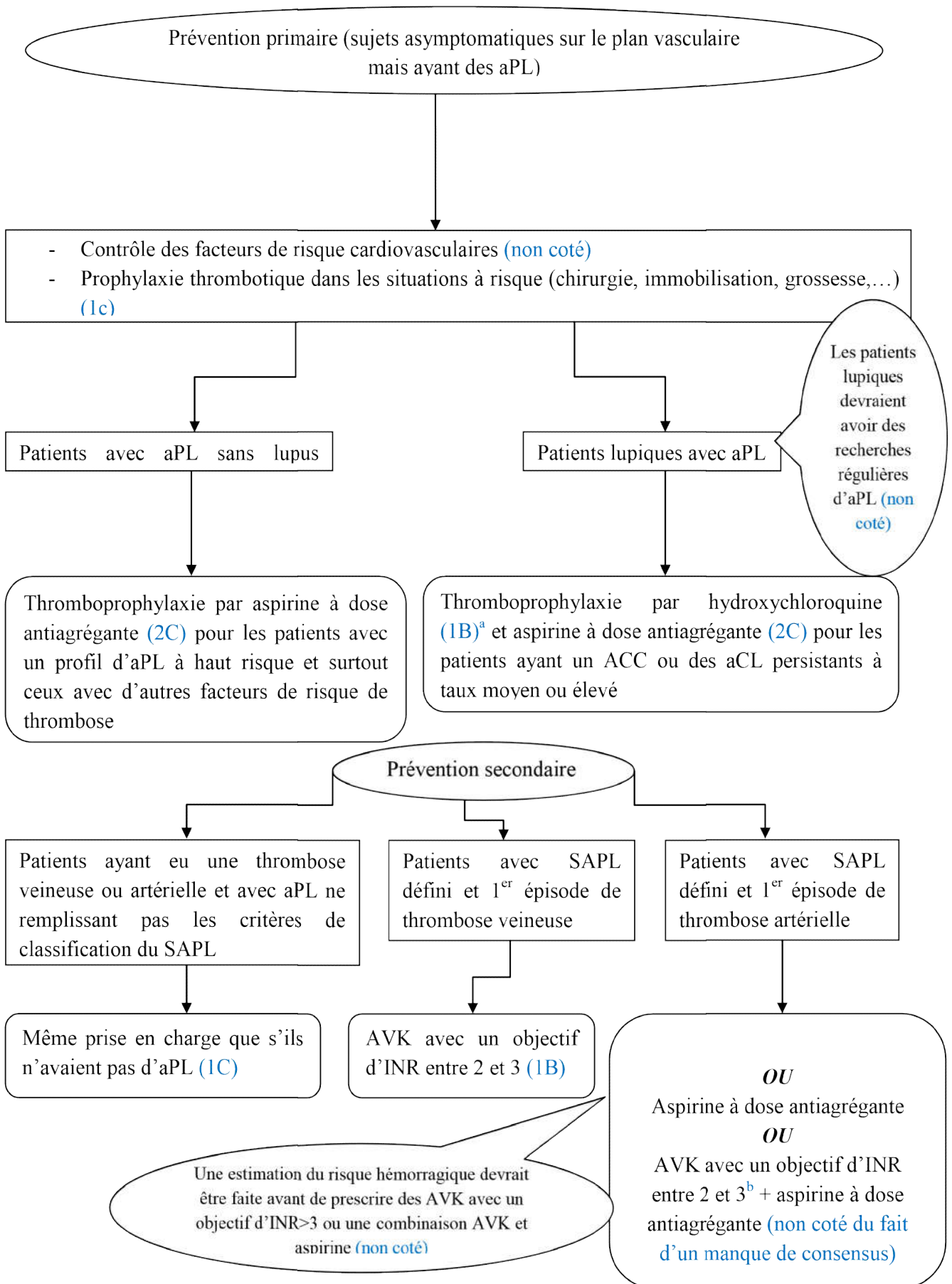
Présence d'un anticoagulant circulant : la recherche se fait par le biais de test de coagulation qui fait appel à une association d'au moins deux tests explorant deux segments différents de la cascade de la coagulation. Par exemple, temps de céphaline avec activateur et test où la coagulation est déclenchée par le venin de vipère Russel.

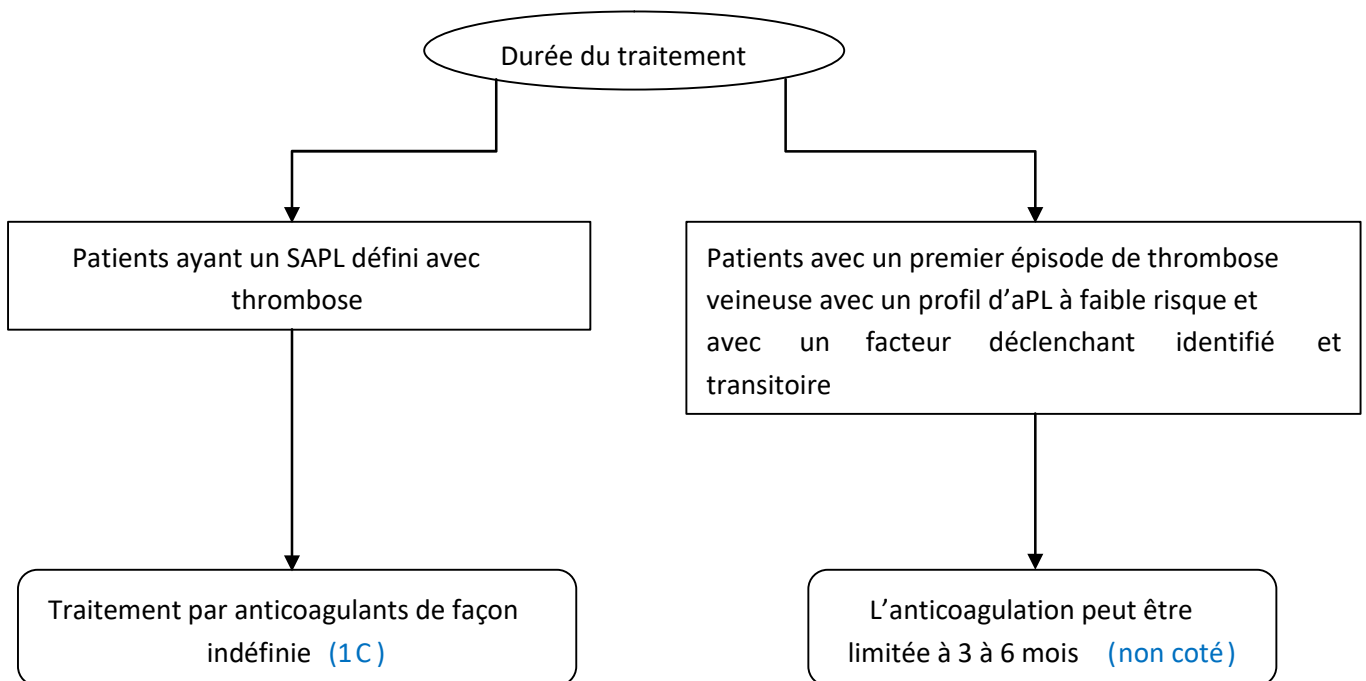
Présence d'anticorps anticardioline et d'anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine-I : elle est détectée par des tests ELISA cependant il existe de nombreuses variantes de ces tests et la standardisation est encore médiocre.

Selon le ou les critère(s) biologique(s) retrouvé(s) on classe le SAPL en 4 catégories :

- Plusieurs critères biologiques présents : *catégorie I*
- LA seul : *catégorie IIa*
- aCL seul : *catégorie IIb*
- a $\beta$ 2GP1 seul : *catégorie IIc* [27] ; [28]

1.7 Traitement





### **Les anticoagulants**

Ce sont des médicaments qui agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation limitant la formation de fibrine.

### **Les antagonistes de la vitamine K (AVK)**

Les AVK ont un effet anticoagulant indirect. Ils entrent en compétition avec la vitamine K dans les hépatocytes au niveau des sites d'activation de l'époxyde-réductase. Les AVK bloquent de cette manière la synthèse des facteurs (dits « vitamine K-dépendants ») II, VII, IX et X, ainsi que les inhibiteurs PC et PC de coagulation entraînant un effet anticoagulant retardé et prolongé. Les molécules les plus utilisées sont : Acénocoumarol, warfarine et Fluindione. [110] ; [111]



### **Indications thérapeutiques :**

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués en relais de l'héparine
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine »

### **Les anticoagulants oraux directs (AOD)**

Ce sont des inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran) ou du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban)[112] ; [113] ; [114]

### **Les héparines**

Les héparines se fixent sur l'antithrombine et potentialisent son activité anticoagulante ; les héparines non fractionnées (standard) (HNF) ont une activité anti-IIa et anti-Xa équivalentes. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont, elles, une activité anti-Xa prédominante par rapport à l'activité anti-IIa. Dans le cadre du SAPL, elles peuvent être utilisées pendant quelques jours en curatif avant d'effectuer un relais par AVK. En effet, en traitement curatif d'une thrombose, l'action retardée des AVK nécessite d'utiliser une protection immédiate par une héparine ou une HBPM. Elles sont également utilisées lorsque les AVK sont contre-indiqués (comme dans le cadre des grossesses des patientes atteintes de SAPL) [115]

### **Les héparines :**

- **Non Fractionnées :**
  - Héparinate de sodium
  - Héparinate de Calcium

La posologie des héparines est fixe et elles ne s'administrent pas par voie orale. L'héparine sodique® s'administre par voie intraveineuse alors que la calciparine® s'administre par voie sous cutanée.

Les doses et fréquences d'administration varient en fonction de la molécule et de l'indication.

La surveillance de l'activité anticoagulante se fait grâce au temps de céphaline activé (TCA) (voire de l'héparinémie) et une numération plaquettaire doit être effectuée avant tout traitement héparinique puis 2 fois par semaine pendant 3 semaines.

Le principal risque en dehors du risque hémorragique est la possibilité de développer un effet indésirable grave nommé thrombopénie induite par héparine (TIH)

- **Les héparines de bas poids moléculaires**

- Daltéparine sodique
- Enoxaparine sodique
- Tinzaparine sodique
- Nadroparine Calcique

**Antiagrégants plaquettaires :**

- Clopidogrel

Aspirine et salicylés

- Acétylsalicylate de lysine
- Carbasalate calcique
- Acide acetylsalicylique

## OBJECTIF

---

### **Objectif de l'étude :**

L'objectif de ce présent travail est d'établir une relation entre les marqueurs immunologiques et les vascularites.

### MATERIEL ET METHODES

#### 1. Type et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptive et analytique, réalisée au sein de l'unité d'Immunologie au laboratoire du CHU Hassiba Benbouali, durant la période allant de Juin 2020 jusqu'à avril 2021.

#### 2. Population cible

Cette étude a concerné des patients susceptible d'avoir, ou ayant une atteinte de vascularite, une cryoglobulinémie ou un syndrome des antiphospholipide.

##### a. Critères d'inclusion

- Patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique pour dépistage et quantification des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).
- Patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique pour dépistage et quantification des anticorps antiphospholipide (APL).

##### b. Critères d'exclusion

- Patients dont le bilan immunologique était incomplet ou non réalisé (résultat non sortie, tube cassé, sang hémolysé, volume insuffisant )

##### c. Recueil de données

Les données de notre étude retrospective concernant 1093 patients explorés durant l'année 2020 et 2021 ont été récupérées des registres de résultat

- Nom et prénom
- Age
- Service
- Date d'entrée
- Date de sortie

- Signes cliniques

Ces données avec le résultat de l'exploration immunologique ( ANCA, APL et ANA) ont été et saisis dans un fichier Excel.

### 3. Matériel

#### a. Appareillage

- Microscope à fluorescence type Jenamed 2 Carl Zeiss.



**Figure19 : Microscope à fluorescence type Jenamed 2 Carl Zeiss.**

- Lecteur ELISA type MRX Magellane bioscience.



- **Figure 20 : Lecteur ELISA type MRX Magellane bioscience.**

- Centrifugeuse Jouan type CR3i.



- **Figure21 : Centrifugeuse Jouan type CR3i.**

Petit matériel de laboratoire

- Tubes et consommables de prélèvement.
- micropipettes 5, 10, 100 et 1000 $\mu$ L.
- tubes en plastiques pour la dilution des échantillons.
- bocal coplin et chambres humides.
- eau distillée.
- bleu d'Evans.

**b. Réactifs :**

**i. Réactifs de la technique IFI :**

- Dépistage : NOVA Lite HEp-2

**ii. Réactifs de la technique ELISA :**

- QUANTA Lite ANA ELISA
- QUANTA Lite B2GPI IgM ELISA
- QUANTA Lite B2GPI IgG ELISA
- QUANTA Lite B2GPI IgA ELISA
- QUANTA Lite ACA IgM ELISA
- QUANTA Lite ACA IgG ELISA
- QUANTA Lite ACA IgA ELISA
- QUANTA Lite PR3 ELISA
- QUANTA Lite MPO ELISA

## **4. Méthodes**

### **a. Détection des ANCA :**

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ANCA sont détectés au niveau du laboratoire d'immunologie Hassiba benbouali par immunofluorescence indirecte en utilisant comme substrat des polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol. Deux principaux aspects peuvent être observés : cytoplasmique (C-ANCA) ou périnucléaire (P-ANCA). La positivité de la recherche d'ANCA en IFI est complétée des spécificités anti-MPO ou anti-PR3 de l'autoanticorps par des technique immunoenzymatiques.

### **b. Détection des aPL :**

La mise en évidence des APL peut se faire par des tests de coagulation PL dépendants : pour les anticoagulants de type lupique ou les antiprothrombinases. et par des tests ELISA pour les anticorps anticardiopiline ou les anticorps anti- $\beta$ 2-Glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI).

## **5. Techniques:**

### **a. Immunofluorescence :**

#### **i. Procédure :**

- Diluer le concentré PBS avec de l'eau distillée et mélanger
- Diluer les échantillons de patients
- Laisser la ou les lames de substrat atteindre la température ambiante (18-28 °C) pendant environ 30 minutes avant de les retirer de la ou des pochettes
- Incuber les lames pendant 30 minutes dans une chambre humide à température ambiante (18-28°C).
- Retirez les lames de la chambre humide et rincez brièvement avec le flacon compressible PBS
- Placer les lames sur un portoir et les immerger dans du PBS il et agiter ou remuer pendant 10 minutes.

- secouer l'excès de PBS. Remettre les lames dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte de conjugué fluorescent.
- Incuber les lames pendant 30 minutes en chambre humide à température ambiante (18-28°C) dans le noir.
- laver à nouveau
- Contre-coloration facultative : avec le bleu Evans à 1 % avant l'immersion de la lame.
- Montage avec lamelle
- Visualiser les lames au microscope à fluorescence

### ii. Interprétation

#### *Négatif :*

Aucune fluorescence

#### *Positif :*

- **C-ANCA** : Fluorescence diffuse et finement graneuleuse du cytoplasme des PNN avec accentuation entre les lobes du noyau. Très souvent, ils'agit **d'auto-anticorps anti PR3** révélateur d'une granulomatose de Wegner. Ou ça peut montrer d'autres auto-anticorps anti MPO, **anticytosquelette (actine, vimentine), antiribosome, antimitocondrie, antiendosome, antiBPI..)** avec une fluorescence cytoplasmique atypique grossièrement granuleuse ou homogène sans anti PR3.
- **P-ANCA** : Fluorescence se localise à la périphérie du noyau, mais elle peut aussi marquer l'ensemble du noyau donnant alors un « aspect d'anticorps antinucléaires. » (perinucléaire). La cible principale est la Myéloperoxydase. D'autres cibles peuvent être reconnues et donner un aspect voisin de celui des p-ANCA. La fluorescence des P-ANCA
- **Aspect nucléaire ou GS-ANCA** : Marquage homogène des noyaux des PNN dû à la présence d'anticorps antinucléaires classiques ou plus rarement à des anticorps spécifiques du noyau des granulocytes
- **p-ANCA atypique (X-ANCA)**

### iii. Limite de la procédure

Les échantillons hémolysés inactivés par la chaleur ou incomplètement défibrinés peuvent provoquer une forte coloration de fond et rendre l'interprétation difficile. Des échantillons frais doivent être obtenus et le test répété. La source lumineuse, les filtres et les optiques des



différents microscopes à fluorescence influenceront la sensibilité du kit. Les performances du microscope sont considérablement influencées par un entretien correct..

Les résultats positifs à l'IFA doivent être confirmés par des dosages immunoenzymatique ELISA de la MPO et la PR3. Ce test seul ne doit pas être considéré comme un diagnostic. Tous les autres facteurs, y compris les antécédents cliniques des patients et les autres résultats sérologiques ou de biopsie, doivent également être pris en compte.

Les échantillons positifs aux ANCA peuvent ne pas toujours être positifs pour la myéloperoxydase (MPO) ou la sérine protéinase 3 (PR3) en utilisant l'ELISA, car d'autres antigènes granulaires primaires multiples peuvent être responsables de p- ou c classique. Modèle de coloration positive ANCA. Ceux-ci comprennent l'élastase, la lactoferrine, la cathepsine G, la protéine cationique 57 et d'autres antigènes neutrophiles non encore identifiés. Les échantillons peuvent contenir plus d'un anticorps, par ex. c-ANCA et p-ANCA ou c-ANCA et ANA. Des anticorps réactifs aux neutrophiles peuvent également être trouvés dans le sérum de patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire ou d'une rectocolite hémorragique.

**RESULTATS**

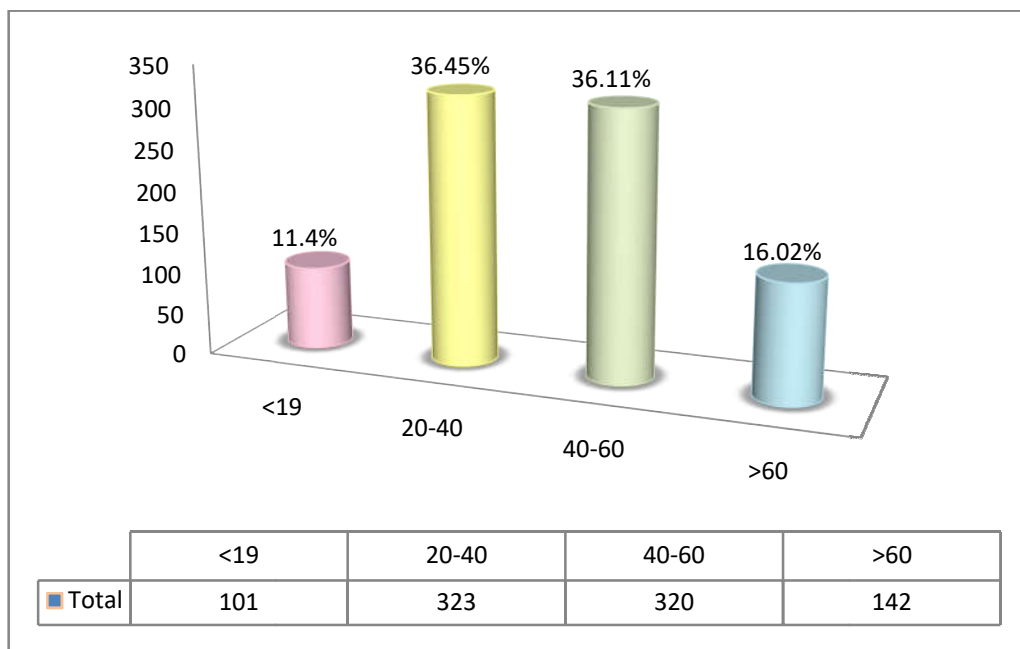
**2.3.Caractéristiques sociodémographiques**

- **Age moyen des patients**

La moyenne d'âge de nos patients était de 41 ans, avec un age minimum de quelque jour – nouveau né – jusqu'à 86 ans .

- **Répartition des patients selon les tranches d'âge**

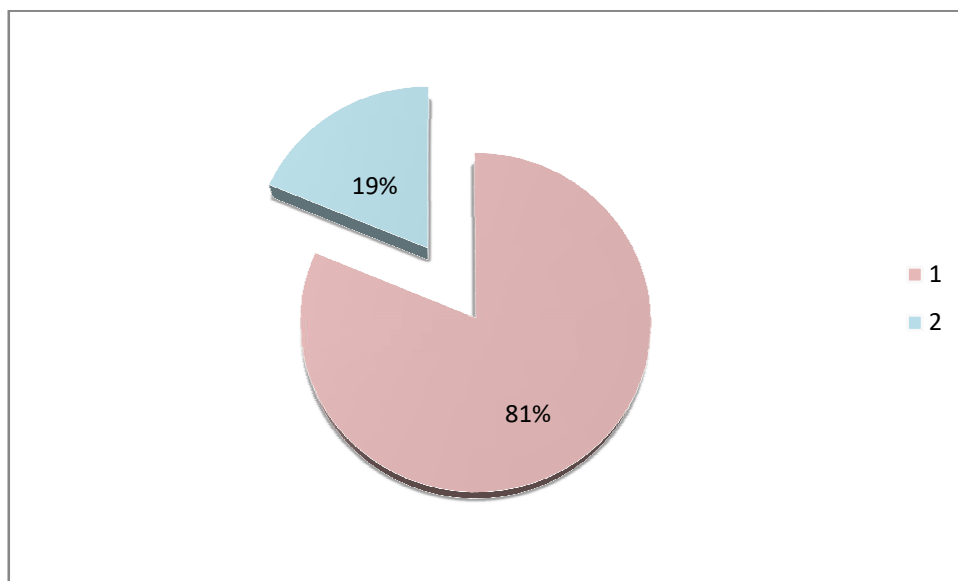
La répartition des patients selon les tranches d'age a montré une fréquence élevée chez les patients agé de 20à40 suivi de celle des patients agés de 40 à 60 ans. La population pédiatrique agées de moins de 18 ans représentait une fréquence faible.



**Figure22 : Répartition des patients selon les tranches d'age**

- **Répartition des patients selon le sexe :**

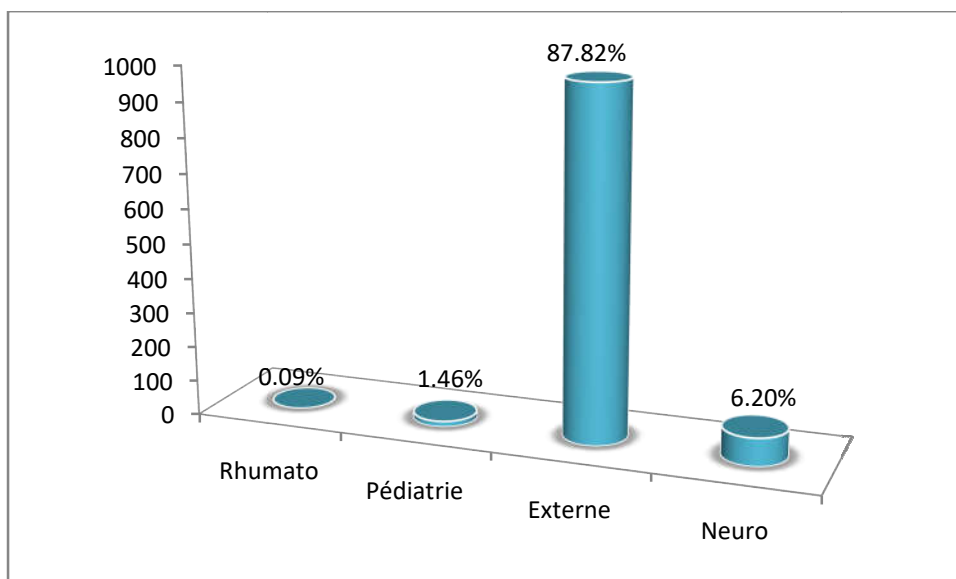
Dans notre étude, 81% des patients étaient de sexe féminin. Le sex ratio était de 0.22.



**Figure23 : Répartition des patients de notre série selon le sexe.**

- **Répartition selon le service :**

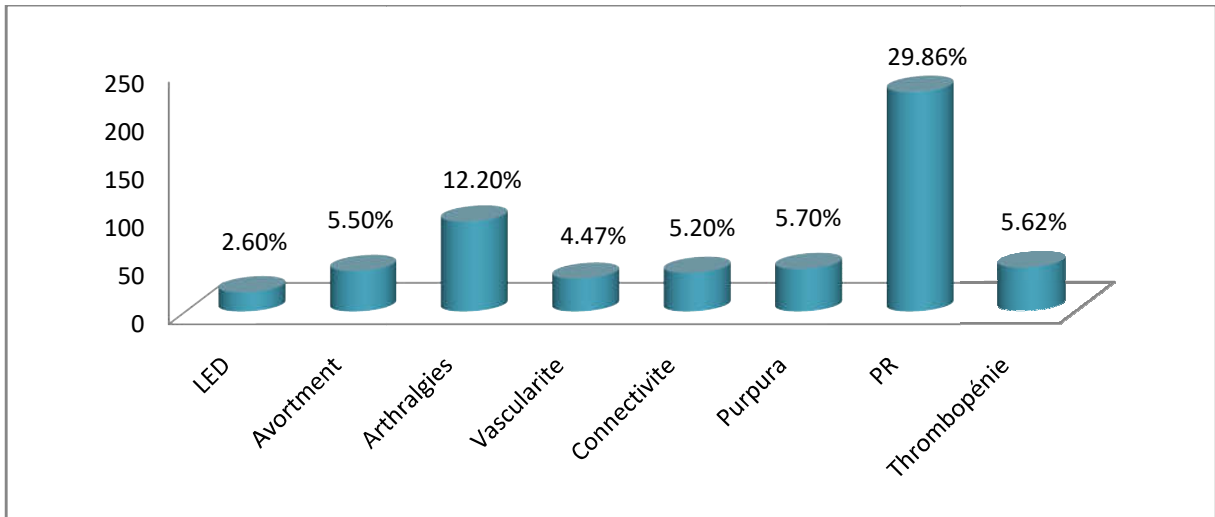
Les patients de notre série étaient majoritairement des externes ou du service de Neurologie.



**Figure24 : répartition des patients selon le service**

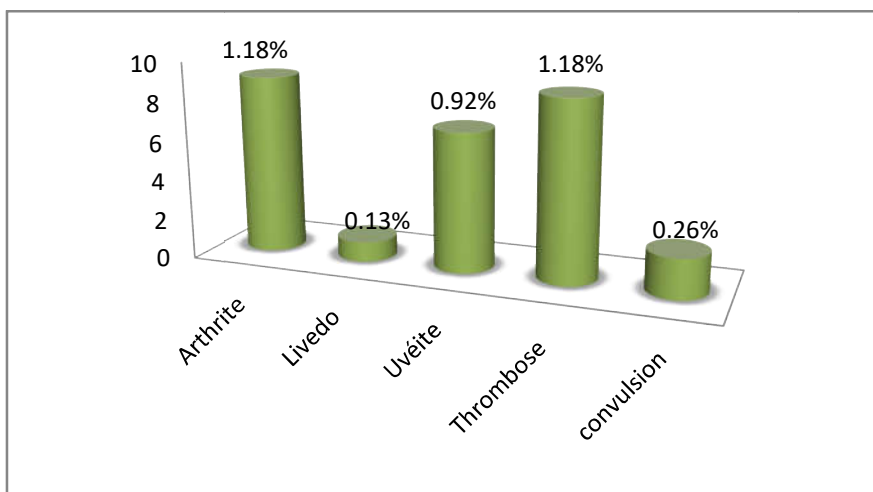
**2.4. Les caractéristiques cliniques**

Dans notre série , La polyarthrite rhumatoide prédomine les signes cliniques avec une fréquence de 29.86 % , suivie d'arthralgie qui a touché 12.20 % des patients, puis un purpura présent chez 5.70% des patients.



**Figure 25 : Les signe clinique les plus fréquents dans notre série**

Alors qu'on retrouve des signes cliniques moins fréquents comme une thrombose observé chez 1.18% des patients de notre série, une arthrite avec la même fréquence, ainsi que des signes de Livedo, uvéite et convulsion.

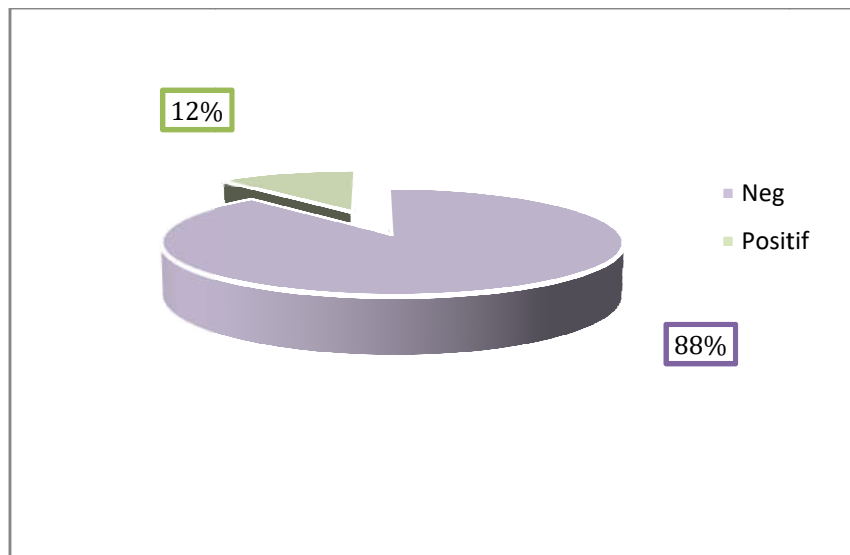


**Figure 26 : Les signes les moins fréquentes dans notre séries**

**2.5.Caractéristiques immunologiques**

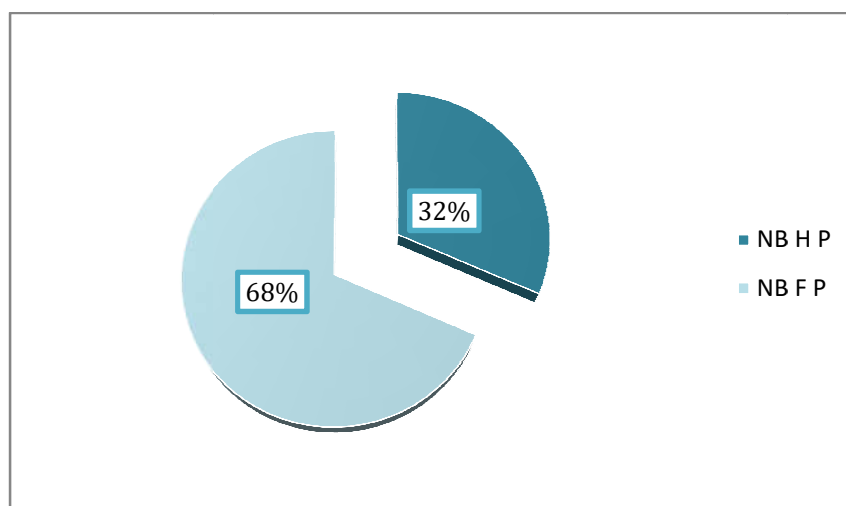
**- Répartitions des patients selon leur profil en ANCA**

La recherche des ANCA s'est révélée positive dans 12% des cas (soit un nombre de 19 d'un total de 164 patients ayant fait le test) par technique d'immunofluorescence.



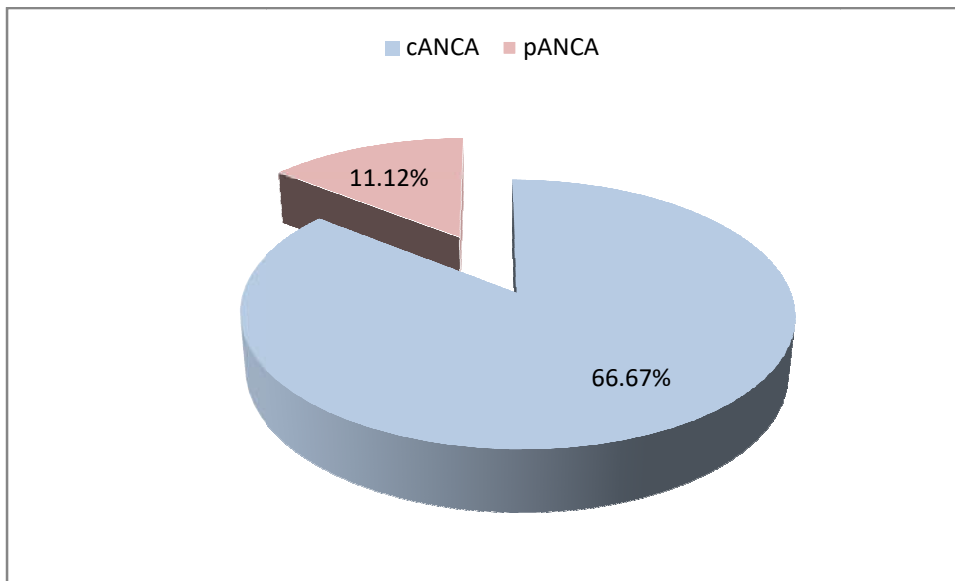
**Figure 27 : Répartition des patients selon leurs profils en ANCA**

Les femmes représentent une plus grande partie des résultats positifs avec un pourcentage de 68% (un nombre de 13), tandis que le pourcentage des hommes était de 32%. (avec un nombre de 6)



**Figure 28 : Répartition selon le sexe des patients ANCA positif**

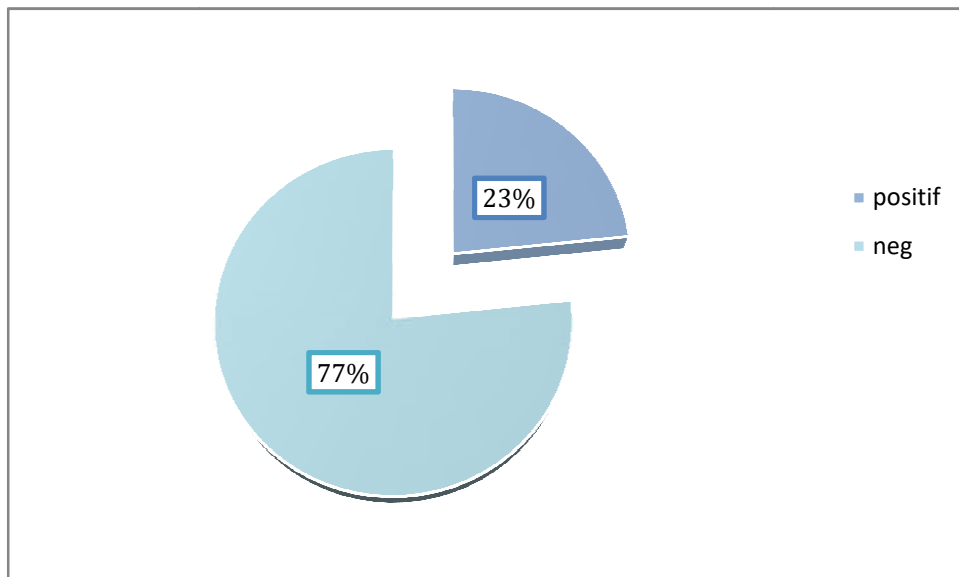
On remarque que les ANCA positifs sont majoritairement de type cytoplasmique ( c-ANCA) avec un pourcentage de 66.67% représenté 12 patients, tandis que les ANCA périnucléaire (p-ANCA) sont peu fréquent(11.12%) représenté par 2 patients.



**Figure 29 : Répartition selon le titre des ANCA dans notre série**

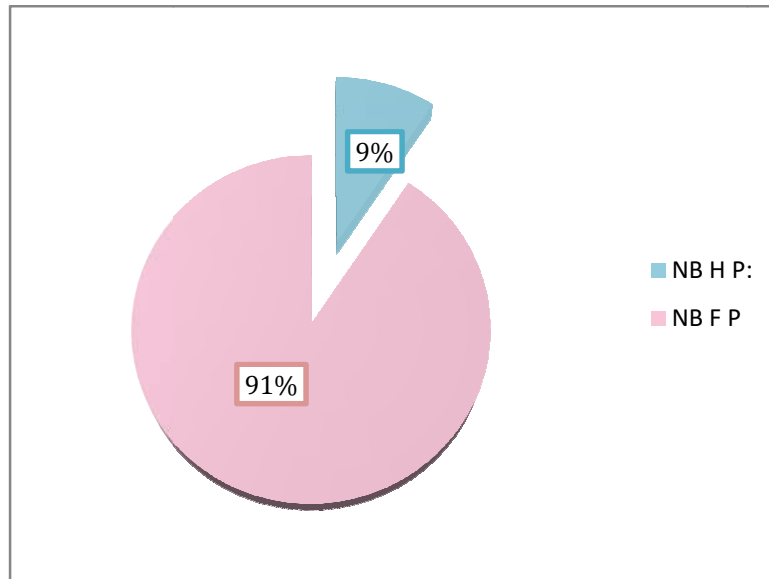
**- Répartition des patients selon leur profil en anticorps APL**

La recherche des anticorps antiphospholipides s'est avérée positif chez 23% des patients dans notre série, soit un nombre de 64 d'un total de 274 patients qui ont fait le test.



**Figure30 : Répartition des patients de notre série selon leurs profils en anticorps APL**

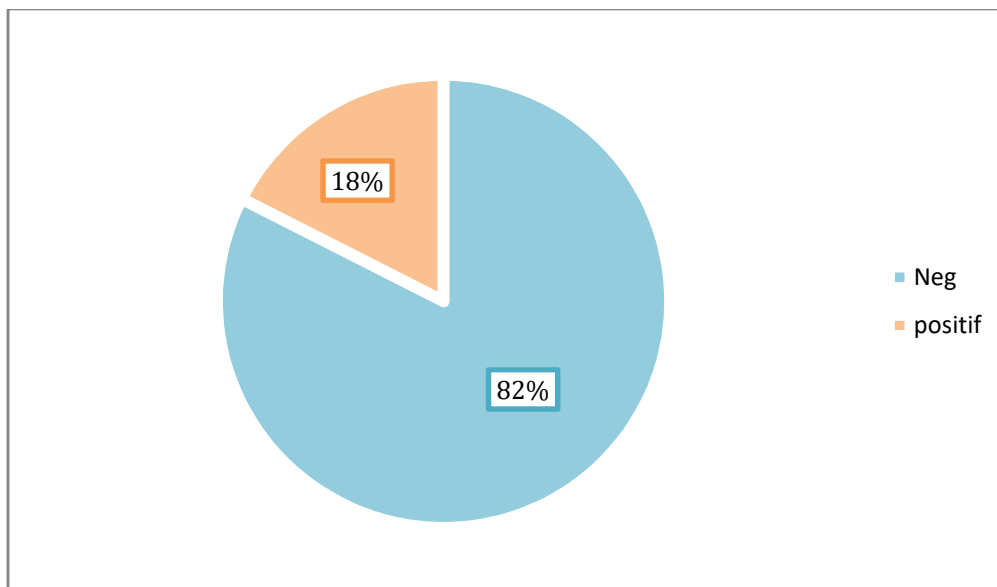
Les résultats positifs représenté majoritairement des femmes avec un pourcentage de 91% soit un nombre de 58 alors que les hommes, au nombre de 6, représente 9%.



**Figure31 : Répartition selon le sexe des patients APL positive**

**- Répartition des patients selon leur profil en anticorps ANA**

La recherche des anticorps antinucléaires était positive chez 18% des patient, avec un nombre de 172 d'un nombre total de 982 qui ont fait le test.



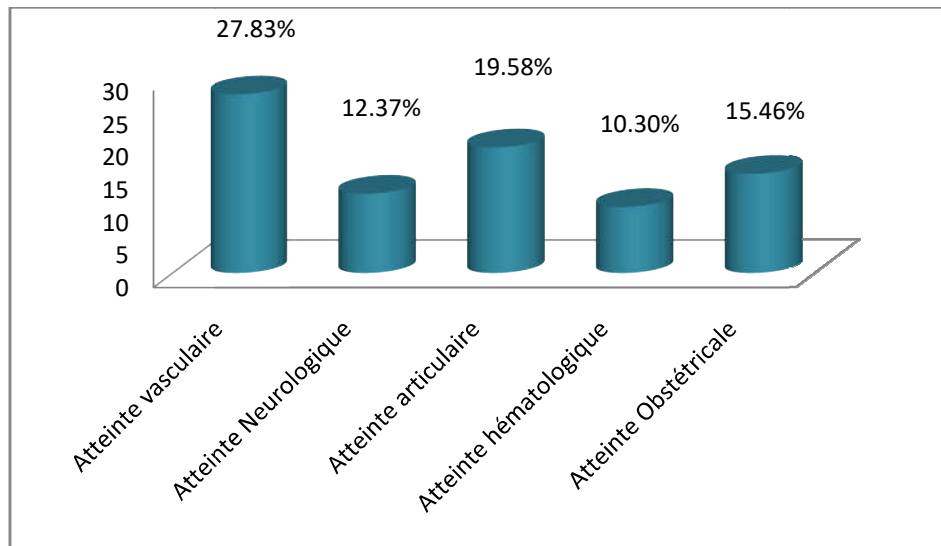
**Figure32 : Répartition des patients selon leurs profils en ANA**

Le total des résultat positifs était représenté majoritairement par des femmes avec un pourcentage de 88% avec un nombre de 152, les hommes représentaient 12% de ces résultats ( nombre = 20).

**2.6. corrélation entre le profil en anticorps antiphospholipides et les manifestations cliniques chez les patients de notre série :**

On remarque que l'atteinte vasculaire est prédominante chez les patients aPL positifs avec une fréquence de 27.83%, suivi par l'atteinte articulaire qui représenté par une fréquence de 19.58%.

Type de l'atteinte	Nombre	pourcentage
Atteinte vasculaire	27	27.83%
Atteinte Neurologique	12	12.37%
Atteinte articulaire	19	19.58%
Atteinte hématologique	10	10.30%
Atteinte Obstétricale	15	15.46%

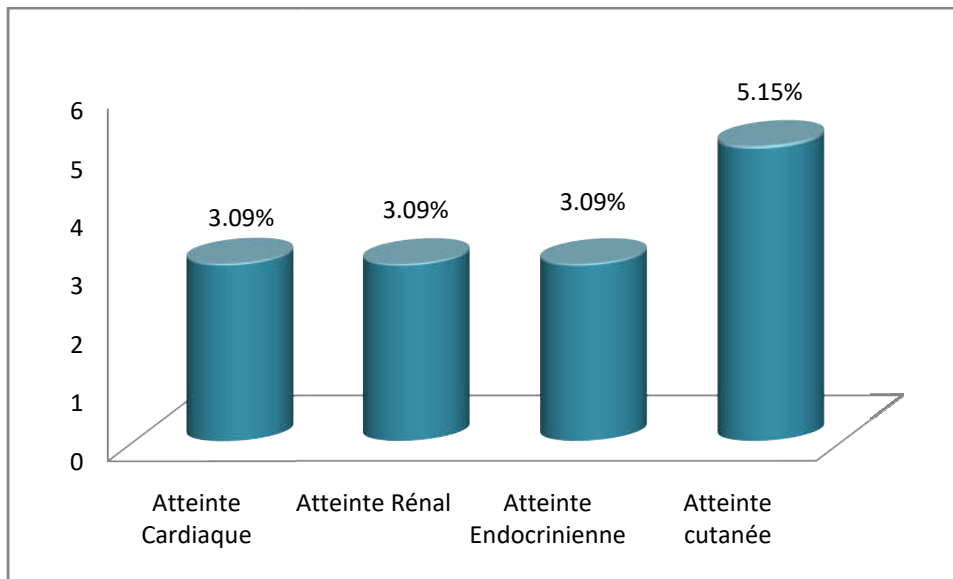


**Figure 33 : les signes cliniques les plus répandus pour les sujets APL positifs de notre série**

D'autre part les atteintes cardiaque, rénal, endocrinienne et cutané sont moins fréquentes avec des pourcentage inférieur a 5%.

Type de l'atteinte	Nombre	pourcentage
Atteinte vasculaire	27	27.83%
Atteinte Neurologique	12	12.37%
Atteinte articulaire	19	19.58%
Atteinte hématologique	10	10.30%
Atteinte Obstétricale	15	15.46%





**Figure 34 : les signes cliniques les moins répandus pour les sujets APL positifs de notre série**

**2.7. Corrélation entre le entre le profil en anticorps antiphospholipides et les manifestations cliniques chez les patients de notre série :**

L'atteintes vasculaire est fréquentes chez les patients ANCA positive de notre série avec un pourcentage de 22.23%, suivi de l'atteinte pulmonaire avec une fréquence de 16.67%..

atteinte	nombre	pourcentage
<b>Atteinte Vasculaire</b>	4	22.23%
<b>Atteinte Pulmonaire</b>	3	16.67%
<b>Atteinte Cutanée</b>	1	5.56%
<b>Atteinte Immunologique</b>	2	11.12%
<b>Atteinte Oculaire</b>	2	11.12%

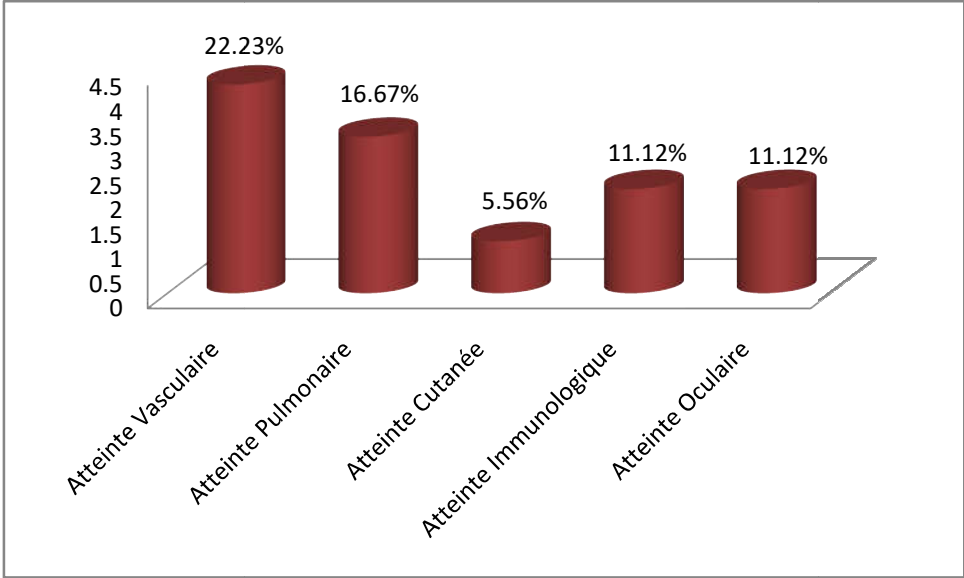


Figure 35 : les signes cliniques les plus répandus pour les sujets ANCA positifs de notre serie

### CHAPITRE III : DISCUSSION

Chez les patients de notre série, L'âge moyen est de 41 ans, il rejoint celui de la littérature, série de Goitybell 40 ans [118]. L'âge moyen de survenu des vascularites à ANCA est compris entre 30 et 50 ans dans la GPA dans les série de Terrier et Alexander [114], dans l'EGPA dans la série de François Lots.

Dans la série de Goitybell Martínez [118] on note une prédominance féminine dans 73 des patients ce qui rejoint nos résultats où la prédominance féminine est estimée à 88%, avec un sexe ratio de 0.2.

Notre étude a objectivé une prédominance de l'aspect c-ANCA dans 66.67% des cas et pANCA dans 11.12% des cas, mais qui a été limité par le manque de précision anti-PR3 t anti-MPO ce qui est proche en comparaison avec la série de Marrakech [117] 45% des cas (n=34), un aspect p-ANCA dans 35%avec l'exclusion de l'association classique des anti-PR3 à l'aspect cANCA ainsi que des anti-MPO à l'aspect p-ANCA.

L'atteinte articulaire au cours des vascularites est très fréquente, dominée par une polyarthrite rhumatoïdes dans 29.86% des cas dans notre série et des arthralgies qui représentait 12.20% dans notre série, ce qui est le confirmé par la série de

Parfois d'autres symptômes plus spécifiques et/ou évocateurs des vascularites à ANCA. La négativité du bilan initial doit faire rechercher d'autres manifestations cliniques, dans notre série seulement 12% ont été testé ANCA Positifs et 23% APL positifs. Les autres manifestations notamment cutané, oculaire et respiratoires qui ont été observé dans 16.67% des cas dans notre série, permettront, en association avec la positivité des ANCA et une preuve histologique, d'orienter le diagnostic vers une vascularite.

Les patients de notre série présentaient une atteinte vasculaire dans 27.83% qui était le signe majoritaire parmi les autres signes clinique ce qui est rapproché aux résultats dans la série d'El Asri [116] les signes vasculaires sont présents chez tous les malades.

Dans une étude faites a Marrakech [115] 39 patients avaient présenté des thromboses soit 72 % de tous les malades. Trente avaient une localisation veineuse (55,55%) et artérielles (24%). Ce qui diffère un peu a notre série ou il y avait 9 patients présentant des thromboses, et a

causes des limites de donnée, on peut pas préciser leurs localisation. Tandis que Les manifestations obstétricales étaient retrouvées chez 55,5% des patients . On peut considérer nos résultats rapproché avec une fréquence des atteintes obstétricales de 15.46% chez les patients aPL positifs (15 patientes). L'atteinte neurologique a concerné 20% des patients de la série de Marrakech au nombre de 11 patients, ce qui rejoint nos résultat avec un pourcentage de 12.37% des atteintes neurologiques soit un nombre de 12 malades aPL positifs. Ainsi que l'atteinte cardiaque et rénal qui représente 3% chacune, de nos patients aPL positifs et 4% et 6% pour l'atteinte cardiaque et rénale respectivement, de la série mentionnée.

### CHAPITRE IV : CONCLUSION

La découverte des anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) représente une avancée considérable dans la classification, le diagnostic, le suivi et la compréhension des mécanismes immunopathologiques des vascularites. Dans notre série, les ANCA étaient associées à un LED dans 3% des cas, connectivite dans 5.20% des cas, à des vascularites dont la maladie de Behçet dans 5% des cas. L'atteinte

L'immunofluorescence indirecte représente la méthode de référence pour la détection et le typage des ANCA et doit être complété par l'Immunodot et l'ELISA pour la recherche et la quantification de leurs cibles antigéniques.

L'impact des classifications est majeur dans la mesure où l'évolution et le pronostic sont différents d'une vascularite à l'autre et où les traitements doivent être adaptés à chaque situation clinique.

Les vascularites cryoglobulinémiques peuvent toucher tous les organes et rendre leur prise en charge multidisciplinaire et très difficile. Leurs étiologies sont variées mais celles associées à l'infection par le VHC sont prédominantes. La cryoglobuline peut représenter l'un des premiers signes révélateurs d'une pathologie hématologique ou auto-immune. Grâce à une meilleure connaissance actuelle de leur mécanismes immunopathologiques, Ces vascularites cryoglobulinémiques sont mieux prises en charges..

Le SAPL est une pathologie auto-immune de sujet jeune, surtout de sexe féminin, son diagnostic est clinicobiologique repose sur des critères bien définis et c'est une maladie grave associée à des complications thrombotiques et à une morbidité gestationnelle nécessitant un diagnostic précoce.

Depuis l'individualisation de ce syndrome, de nombreux progrès ont été réalisés dans sa compréhension, même si des efforts doivent encore être faits pour compléter les connaissances sur la variété des mécanismes pathogéniques et mettre à disposition des cliniciens de meilleurs outils de détection des auto-anticorps pathogènes afin de mieux cibler les traitements et une meilleure stratification du risque thrombotique.

## **PARTIE PRATIQUE | CHAPITRE IV : CONCLUSION**

---

Dans notre étude s'est heurtée à l'obstacle de la limitation des moyens des certains de nos patients et au problème des perdus de vue. La confirmation de la persistance des antiphospholipides à 12 semaines, a par conséquence connue des limites dans notre contexte et devant ainsi motiver plus d'effort quand aux explorations biologiques immunologiques au sein de nos institutions.

## REFERENCES :

---

- [1] Guillevin L, & Terrier B. (2012). Classification des vascularites systémiques. *La Presse Médicale*, 41(10), 986–995. (doi:10.1016/j.lpm.2012.06.006)
- [2] Matthieu Groh, Claire Le Pendu, Alfred Mahr. Classification des vascularites. *Revue du rhumatisme monographies* 84 (2017) 207–214. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.monrhu.2017.04.004>)
- [3] Christian Pagnoux, Raphaële Seror, Xavier Puéchal. Vascularites systémiques: critères de classification, scores d'activité et scores pronostiques. *Revue du rhumatisme monographies* 77 (2010) 121–127. (doi:10.1016/j.monrhu.2010.02.002)
- [4] ] Marzia Caproni and Alice Verdelli. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. 2018 Wolters Kluwer Health, Inc.
- [5] Quéméneur T, Hachulla É, Lambert M, Perez-Cousin M, Queyrel V, Launay D et al. Maladie de Takayasu. *Presse Med.* 2006; 35: 847-56
- [6] L. Besson-Léaud, N Grenier, M. Besson-Léaud, C. Boniface, J.M. Guillard. Maladie de Takayasu : intérêt du traitement par méthotrexate. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 : 724-7
- [7] Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011;155:425–33.
- [8] T. Mirault, E. Messas. La maladie de Takayasu. *La Revue de médecine interne* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.024>
- [9] M. Lambert a, E. Hachulla, D. Huglo, P.-Y. Hatron. Maladie de Takayasu : caractéristiques cliniques, prise en charge diagnostique, traitement et pronostic. *Médecine Nucléaire* 33 (2009) 512–517. doi:10.1016/j.mednuc.2009.06.010
- [10] M. Samson et al. Artérite à cellules géantes : de la physiopathologie aux nouvelles cibles thérapeutiques. *Bull l'Academie nationale de medecine* (2020) 204, 18—28. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.10.016>
- [11] Enfrein A, et al. Aortite de l'artérite à cellules géantes : diagnostic, pronostic et traitement. *Presse Med.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.04.018>
- [12] Samson M, et al. Traitement de l'artérite à cellules géantes. *Presse Med.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.06.002>
- [13] J Mouly, E Hachulla, G Lefebvre, D Launay, A Cotten. Maladies systémiques et vascularites. *Imagerie musculosquelettique - Pathologies générales, 2e édition, p\_240* .
- [14] Guillevin L, Pagnoux C Principales vascularites nécrosantes systémiques EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) 2006 Appareil locomoteur
- [15] M. Weli, M. Zribi, D. Abid, R. Zaghoud, ;B. Maalej, S. Kammoun, L. Gargouri, ET A. Mahfoudh. La Maladie De Kawasaki. *J.I. M. Sfax*, N°36; Oct 20 ; 1 – 11.
- [16] Marsaud C, Koné-Paut I. Maladie de Kawasaki. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2018.09.001>
- [17] F. Bajolle, D. Laux. Maladie de Kawasaki : ce qu'il faut savoir. *Archives de pédiatrie* 19 (2012) 1264–1268. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2012.07.005>

## REFERENCES :

---

- [18] K. Sebti, A. Benjaafar, T. Bouattar et al. Polyangéite microscopique induite par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. à propos d'un cas, *Néphrol ther*  
<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.03.006>
- [19] Christian Pagnoux, Philippe Guilpain, Loïc Guillevin. Vascularites nécrosantes systémiques associées aux anca : Polyangéite microscopique. *Presse Med.* 2007; 36: 895–901. doi:  
10.1016/j.lpm.2007.01.030
- [20] Homas PB, David-Bajar KM, Fitzpatrick JE, West SG, Tribelhorn DR. Microscopic polyarteritis. Report of a case with cutaneous involvement and antimyeloperoxidase antibodies. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1223-8
- [21] Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol.* 1996; 35: 958-64
- [22] B. Terrier Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Pathogenesis and therapeutic consequences. *Bull Acad Natl Med (2020)* 204, 41—47. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.10.015>
- [23] Loïc Guillevin. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss) *Presse Med.* 2012; 41: 1004–1013
- [24] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term followup of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(1):26-37
- [25] Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(2):115-28
- [26] Jean-Mermoze D.K, Mariam G, Mariano H, Kawélé C.A, Mohamed D, Baly O. & Edmond E. (2021). Une hyperéosinophilie révélatrice d'un Syndrome de CHURG et STRAUSS. *European Scientific Journal, ESJ*, 17(14), 140. <https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n14p140>
- [27] C. Goyard, V. Cottin. Granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (EGPA). *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 83-85
- [28] Alexandre Karras, Elsa Guiard, Charène Lévi, Eric Thervet, Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Med.* 2012; 41: 1014–1023 <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.06.007>
- [29] Christian Pagnoux, Luis Teixeira. Granulomatose de Wegener, vascularites nécrosantes systémiques associées aux anca. *Presse Med.* 2007; 36: 860–74. doi: 10.1016/j.lpm.2007.02.015
- [30] Richard Montagnac, Joseph Nyandwi, Gérard Loiselet, Jean Pradel, Francis Schillinger. Manifestations ophtalmologiques de la granulomatose de Wegener. *Revue de la littérature à propos d'une observation. Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 603—613.  
doi:10.1016/j.nephro.2009.05.003
- [31] G. Sarlon, C. Durant, Y. Grandgeorge, E. Bernit, V. Veit, M. Hamidou, N. Schleinitz, J.-R. Harlé. Manifestations cardiaques au cours la granulomatose de Wegener : à propos de quatre observations et



## REFERENCES :

---

revue de la littérature. La Revue de médecine interne 31 (2010) 135–139.

doi:10.1016/j.revmed.2009.06.007

[32] Imed Ben Ghorbel, Asma Sioud Dhrif, Mohamed Miled, Med Habib Houman. Atteintes cutanées révélatrices d'une granulomatose de Wegener. *Presse Med.* 2007; 36: 619–22. doi: 10.1016/j.lpm.2006.11.027

[33] A. Konaté, G. Le Falher, S. Crozat-Grosleron, S. Rivière, A. Le Quellec. Incidence et présentation des manifestations neurologiques centrales au cours de la granulomatose de Wegener : analyse monocentrique d'une série de 14 malades. *La revue de médecine interne* 25 (2004) 183–188. doi:10.1016/S0248-8663(03)00266-2

[34] Cohen Tervaert, J.W, Damoiseaux, J. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: How are they detected and what is their use for diagnosis, classification and follow-up? *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012, 43, 211–219 DOI: 10.1007/s12016-012-8320-4

[35] Bossuyt X, Cohen Tervaert J.W, Arimura Y, Blockman D, Flores-Suarez L.F, Guillevin L, Hellmich B, Jayne D, Jennette J.C, Kallenberg C.G.M, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017, 13, 683–692

[36] Miloslavsky E.M, Lu N, Unizony S, Choi H.K, Merkel P.A, Seo P, Spiera R, Langford C.A, Hoffman G.S, Kallenberg C.G, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol.* 2016, 68, 2945–2952

[37] Lotscher F, Krusche M, Ruffer N, Kubacki T, Person F, Kotter I. Cocaine-induced ANCA-associated renal disease: A case-based review. *Rheumatol. Int.* 2019, 39, 2005–2014.

[38] Andreas Kronbichler, Keum Hwa Lee, Sara Denicolò, Daeun Choi, Hyojeong Lee, Donghyun Ahn, Kang Hyun Kim, Ji Han Lee, HyungTae Kim, Minha Hwang, Sun Wook Jung, Changjun Lee, Hojune Lee, Haejune Sung, Dongkyu Lee, Jaehyuk Hwang, Sohee Kim, Injae Hwang, Do Young Kim, Hyung Jun Kim, Geonjae Cho, Yunryoung Cho, Dongil Kim, Minje Choi, Junhye Park, Junseong Park, Kalthoum Tizaoui, Han Li, Lee Smith, Ai Koyanagi, Louis Jacob, Philipp Gauckler 1 and Jae Il Shin. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7319; doi:10.3390/ijms21197319.

[39] Véronique Witko-Sarsata, Arnaud Rocca-Bianca, Luc Mouthon. Le polynucléaire neutrophile dans les vascularites associées aux ANCA

[40] P.Guilpain, Y.Chanseaud M.-C.Tamby, A.Mahr, A.Servettaz, L.Guillevin, L.Mouthon. Pathogénie des vascularites systémiques primitives (I) : vascularites ANCA-positives. *Presse Med* 2005; 34: 1013-22.

[41] Anna Włodarczyk, Grzegorz Biedroń, Krzysztof Wójcik, Zbigniew Zdrojewski, Anna Masiak, Zenobia Czuszyńska, Maria Majdan, Radosław Jeleniewicz, Magdalena Krajewska, Mariusz Kusztal, Marek Brzosko, Iwona Brzosko, Alicja Dębska-Ślizień, Hanna Storoniak, Witold Tłustochowicz, Joanna Kur-Zalewska, Andrzej Rydzewski, Marta Madej, Anna Hawrot-Kawecka, Małgorzata Stasiak, Eugeniusz J. Kucharz, Jacek Musiał, Wojciech Szczeklik. ANCA-associated vasculitis patients treated in Polish intensive care units – retrospective characteristics based on the POLVAS registry. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52, 4. DOI: <https://doi.org/10.5114/ait.2020.100047>

## REFERENCES :

---

- [42] A. Richard Kitching, Hans-Joachim Anders, Neil Basu, Elisabeth Brouwer, Jennifer Gordon, David R. Jayne, Joyce Kullman, Paul A. Lyons, Peter A. Merkel, Caroline O. S. Savage, Ulrich Specks and Renate Kain. ANCA-associated vasculitis. Nature reviews, disease primers, Article citation ID: (2020) 6:71. (<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>)
- [43] Duvuru Geetha and J. Ashley Jefferson. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *AJKD Vol XX | Iss XX | Month 2019*. (doi: [10.1053/j.ajkd.2019.04.031](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031))
- [44] Pr Benjamin TERRIER, Pr Loïc GUILLEVIN. Vasculites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). Actualisation du Protocole National de Diagnostic et de Soins, Révision juin 2019.
- [45] Andreas Kronbichler<sup>1</sup>, Jae Il Shin, Chia-Shi Wang, Wladimir M. Szpirt, Marten Segelmark and Vladimir Tesar. Plasma exchange in ANCA-associated vasculitis: the pro position. *Nephrol Dial Transplant* (2021) 36: 227–231. doi: 10.1093/ndt/gfaa311
- [46] Adam Morris and Duvuru Geetha . PEXIVAS challenges current ANCA-associated vasculitis therapy. Refers to Walsh, M. et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 382, 622–631 (2020) <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0269-6>
- [47] Irmgard Neumann, Immunosuppressive and glucocorticoid therapy for the treatment of ANCA-associated vasculitis *Rheumatology* 2020;59:iii60–iii67 doi:10.1093/rheumatology/keaa035
- [48 ] L.guillevin, C. Pagnoux. Principales Vasculites Nécrosante. EMC 14-245-F-10.
- [49] Lhote F. Vasculite, périartérite noueuse, syndrome de Churg et Strauss. *Encycl Méd Chir AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0320, Angéiologie, 19-1830, 2000, 7 p
- [50] Profil étiologique du livedo dans un service de médecine interne M. Ben Majdoub\*, F. Said , N. Ines , M. Khanfir , M.H. Houman Service de médecine interne, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie
- [51] P. Cacoub et al Les cryoglobulinémies *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 200–208
- [52] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775–88.
- [53] Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004;31:2199–206.
- [54] Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Léger JM, Maisonobe T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS Lond Engl* 2005;19 Suppl 3:S128-134.
- [55] Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol* 2005;32:484–8.

## REFERENCES :

---

- [56] Petty GW, Duffy J, Houston J. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1996;71:671–8.
- [57] Strait RT, Posgai MT, Mahler A, Barasa N, Jacob CO, Köhl J, et al. IgG1 protects against renal disease in a mouse model of cryoglobulinaemia. *Nature* 2015;517:501–4. doi:10.1038/nature13868.
- [58] Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938–41.
- [59] Terrier B, Joly F, Vazquez T, Benech P, Rosenzweig M, Carpentier W, et al. Expansion of functionally anergic CD21<sup>-</sup>/low marginal zone-like B cell clones in hepatitis C virus infection-related autoimmunity. *J Immunol Baltim Md 1950* 2011;187:6550–63. doi:10.4049/jimmunol.1102022.
- [60] Charles ED, Brunetti C, Marukian S, Ritola KD, Talal AH, Marks K, et al. Clonal B cells in patients with hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia contain an expanded anergic CD21<sup>low</sup> B-cell subset. *Blood* 2011;117:5425–37. doi:10.1182/blood-2010-10-312942.
- [61] Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, Di Stefano R, Lospalluti M, Dammacco F. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995;21:305–12.
- [62] Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, Valensi F, Mariette X, Aouba A, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood* 2005;105:74–6. doi:10.1182/blood-2004-05-1711.
- [63] Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MG, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003;102:996–9. doi:10.1182/blood-2002-10-3230.
- [64] Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165:101–5. doi:10.1001/archinte.165.1.101.
- [65] Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999;42:2204–12. doi:10.1002/1529-0131(199910)42:103.0.CO;2-D.
- [66] Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias. *QJM Mon J Assoc Physicians* 1995;88:115–26.

## REFERENCES :

---

- [67] Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVassurvey. *Blood* 2012;119:5996–6004. doi:10.1182/blood-2011-12-396028.
- [68] Terrier B, Semoun O, Saadoun D, Sène D, Resche-Rigon M, Cacoub P. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1748–57. doi:10.1002/art.30319.
- [69] Terrier B, Karras A, Kahn J-E, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:61–8. doi:10.1097/MD.0b013e318288925c.
- [70] Feraud J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122:3583–90. doi:10.1182/blood-2013-05-495929.
- [71] Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol* 2017;92:668–73. doi:10.1002/ajh.24745.
- [72] Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinical and biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol* 2015;168:671–8. doi:10.1111/bjh.13196.
- [73] Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut* 2018. doi:10.1136/gutjnl-2018-316234.
- [74] Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153:49-52.e5. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.006.
- [75] Cacoub P, Buggisch P, Carrión JA, Cooke GS, Zignego AL, Beckerman R, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe. *J Viral Hepat* 2018. doi:10.1111/jvh.12881.
- [76] Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016;63:408–17. doi:10.1002/hep.28297.
- [77] Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVassurvey. *Blood* 2012;119:5996–6004. doi:10.1182/blood-2011-12-396028.
- [78] Terrier B, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, et al. Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed

## REFERENCES :

---

cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey. *Autoimmun Rev* 2014;13:630–4. doi:10.1016/j.autrev.2013.11.006.

[79] Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:1035–45. doi:10.1056/NEJMra1208642.

[80] Olivier M, Coton T, Ragot C et al. Les cryoglobulinémies. *Ann Biol Clin*. 2004;5:521-8.

[81] La Revue de Médecine Interne : Volume 29, Issue 3, March 2008, Pages 200-208 .

[82] Costedoat-Chalumeau, Pouchot, Guettrot-Imbert et al, 2013

[83] Miyakis, Lockshin, Atsumi et al., 2006

[84] Masliah-Planchon et Darnige, 2012.

[85] Szymezak, Ankri, Fischer et al., 2010

[86] Andreoli, Chighizola, Banzato et al., 2013

[87] Wahl, Saadi, Perret-Guillaume et al., 2007

[88] Sanmarco, 2011

[89] Sanmarco, 2011

[90] Masliah-Planchon et Darnige, 2012

[91] Pasquali, 2007

[92] Ellouze et Guermazi, 2011

[93] Wahl, Saadi, Perret-Guillaume et al., 2007

[94] Sanmarco, 2011

[95] Miyara, Diemert, Amoura et al., 2012

[96] Masliah-Planchon et Darnige, 2012

[97] Masliah-Planchon et Darnige, 2012

[98] Wahl, Saadi, Perret-Guillaume et al., 2007

[99] Saadoun, Piette, Wahl et al., 2012

[100] Wahl, Saadi, Perret-Guillaume et al., 2007

[101] Costedoat-Chalumeau, Guettrot-Imbert, Leguern et al., 2012

[102] Wahl, Saadi, Perret-Guillaume et al., 2007

## REFERENCES :

---

- [103] Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 225\_Septembre 2013\_Cahier 1
- [104] C. FrAnCèS Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS
- [105] Wahl, Saadi, Perret-Guillaume et al., 2007
- [106] Costedoat-Chalumeau, Arnaud, Saadoun et al., 2012
- [107] Miyakis, Lockshin, Atsumi et al., 2006
- [108] Wahl, Saadi, Perret-Guillaume et al., 2007
- [109] Ellouze et Guermazi, 2011
- [110] AFSSAPS, 2011
- [111] Le moniteur des pharmacies, 2013
- [112] Le moniteur des pharmacies, 2013
- [113] Dutasta, Saadoun, Bienvenu et al, 2012
- [114] Vital Durand et Le Jeune, 2013
- [115] Vital Durand et Le Jeune, 2013
- [114] Terrier, B., Deligny, C., Puechal, X., Dunogué, B., Cohen, P., Godmer, P., ... Mouthon, L. (2014). *La granulomatose avec polyangéite (Wegener) selon l'origine géographique et ethnique : caractéristiques clinico-biologiques et profil évolutif. La Revue de Médecine Interne, 35, A31. doi:10.1016/j.revmed.2014.03.015*
- [115] Syndrome des antiphospholipides THÈSE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/02/2018 PAR Mr. Hassan TAOUTI Né le 12 aout 1990 à AGADIR Médecin Interne au CHU Mohammed VI
- [116] El Asri A, Tazi-Mezalek Z, Aouni M, Adnaoui M, Mohattane A, Bensaid Y, et al. La maladie de Takayasu au Maroc. À propos de 47 observations. *La Revue de Médecine Interne.* 1 janv 2002;23(1):9-20
- [117] Profil immunologique et clinique des vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles THESE PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT Le 21/ 06 / 2016 PAR MPleP.Fatima OUCHKAT

## REFERENCES :

---

[118] Antineutrophil cytoplasmic antibodies determination for vasculitis diagnosis Goitybell Martínez Téllez<sup>I</sup>, María Antonia Ramos Ríos<sup>II</sup>, Bárbara Torres Rives<sup>III</sup>, Vicky SánchezRodríguez<sup>IV</sup>, Maité Martiato Hendrich<sup>V</sup>, Niester Abreu Pantín

**RESUME :**

---