

Physiopathologie des vascularites à ANCA

Les vascularites à ANCA (VAA) sont des pathologies autoimmunes graves résultant de la production d'ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) :

- Suite à une rupture de tolérance, les ANCA produits sont capables de se lier spécifiquement à l'une ou l'autre des deux protéines du soi exprimées par les neutrophiles : la myéloperoxydase (MPO) ou la protéinase 3 (PR3)¹.
- Les neutrophiles ainsi activés entraînent une inflammation vasculaire responsable de lésions sévères, parfois irréversibles, pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital des patients¹.

Les principaux acteurs impliqués dans la physiopathologie des VAA^{2,3} sont :

- Les lymphocytes autoréactifs, dont les lymphocytes B producteurs d'ANCA.
- Les neutrophiles pré-activés exprimant, à la membrane, MPO et PR3.
- La voie alterne du complément qui, activée, aboutit à la génération de l'anaphylatoxine C5a.

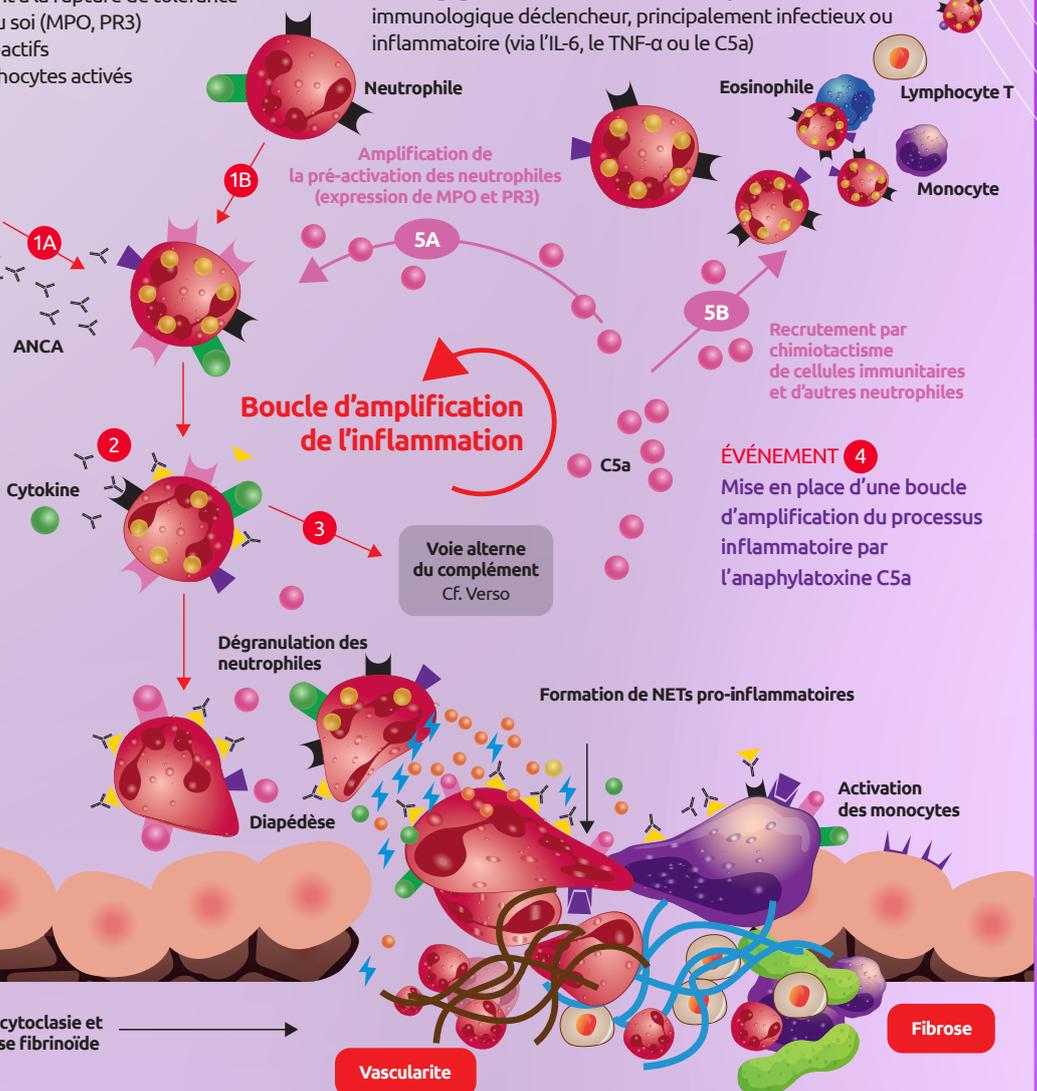
PATHOGENÈSE DES VASCULARITES À ANCA (d'après [1])

ÉVÉNEMENT 1A

Production d'ANCA selon la chronologie suivante

- Événements multiples aboutissant à la rupture de tolérance vis-à-vis de certaines protéines du soi (MPO, PR3)
- Genèse de lymphocytes B autoréactifs
- Production d'ANCA par ces lymphocytes activés

Lymphocyte B activé



ÉVÉNEMENT 2

Activation des neutrophiles suite à la liaison des ANCA à leur auto-antigène

ÉVÉNEMENT 3

Production de médiateurs aboutissant à l'activation de la voie alterne du complément et à la production de C5a

ÉVÉNEMENT 1B

Pré-activation des neutrophiles avec l'expression et le relargage de MPO et de PR3, induits par un événement immunologique déclencheur, principalement infectieux ou inflammatoire (via l'IL-6, le TNF- α ou le C5a)

Amplification de la pré-activation des neutrophiles (expression de MPO et PR3)

Boucle d'amplification de l'inflammation

Voie alterne du complément Cf. Verso

ÉVÉNEMENT 4

Mise en place d'une boucle d'amplification du processus inflammatoire par l'anaphylatoxine C5a

Recrutement par chimiotactisme de cellules immunitaires et d'autres neutrophiles

Cellules endothéliales

Leucocytoclase et nécrose fibrinoïde

Vascularite

Fibrose

- | | | | | | |
|---------------------------|---------------------|--------------------------|----------|------------------------------------|-----------------------------|
| Neutrophiles apoptotiques | Monocyte/macrophage | Antigène des ANCA | Lysosome | Molécule d'adhésion | Récepteur R1 du C5a (C5aR1) |
| Fibrine | Fibroblaste | ANCA | C5a | Récepteur des molécules d'adhésion | Protéase lysosomale |
| Lymphocyte T | Collagène | Récepteur du fragment Fc | Cytokine | Récepteur des cytokines | Radicaux libres |

LE C5a JOUE UN RÔLE CLÉ AU CŒUR DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE DANS LES VASCULARITES À ANCA

Les neutrophiles activés sécrètent des médiateurs (Facteur B, Properdine) responsables de l'activation de la voie alterne du complément. Cela aboutit à la production de C5a, qui va lui-même alimenter la boucle d'amplification de l'inflammation grâce au récepteur C5aR1^{3,4}

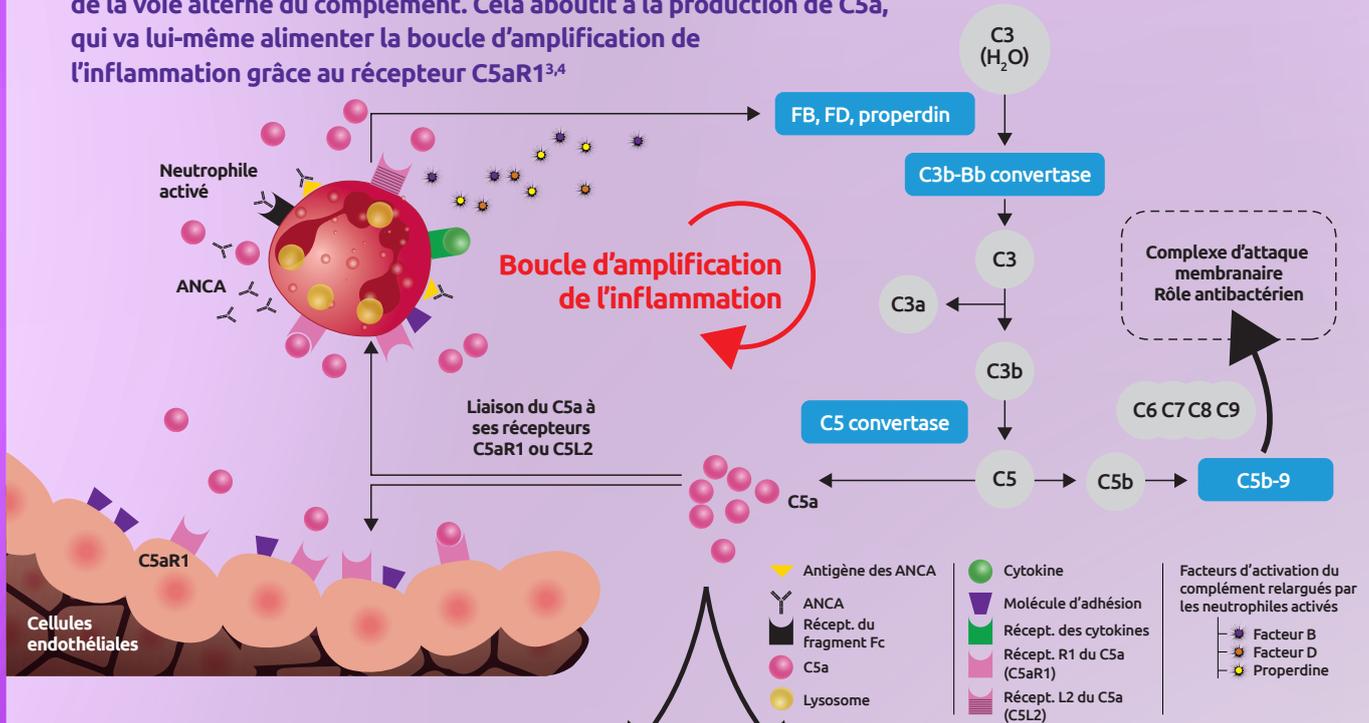


Schéma adapté de [3]

À retenir

- 1 La pathogenèse des VAAs implique la rupture de tolérance du système immunitaire vis-à-vis de certaines protéines du soi (MPO ou PR3) exprimées par des neutrophiles pré-activés, qui aboutit à la formation d'ANCA.
- 2 La liaison des ANCA à leur cible provoque l'activation des neutrophiles pré-activés, à l'origine d'une inflammation microvasculaire, puis de dommages tissulaires pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital.
- 3 Les neutrophiles activés participent à l'activation de la voie alterne du complément, aboutissant à la production de C5a qui alimente une boucle d'auto-amplification de l'inflammation, via leurs récepteurs C5aR1.

[1] Jennette JC et al. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct 6;12(10):1680-1691. [2] Kitching AR et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):71. [3] Kallenberg CG et al. Complement is crucial in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2013 Jan;83(1):16-8. [4] Ketzritz R. A clear argument for targeting complement in ANCA vasculitis. *Nature Reviews Nephrology*. 2017; doi:10.1038/nrneph.2017.69. [5] Hao J et al. A pro-inflammatory role of C5L2 in C5a-primed neutrophils for ANCA-induced activation. *PLoS One*. 2013 Jun 13;8(6):e66305. [6] Xiao H et al. C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 25:225-231, 2014.

Papier certifié PEFC (fibres issues de forêts gérées durablement). Origine du papier : Aurèche. Taux de fibres recyclées : 0 %. Écopolitisation : 0,04 kg/T. Achèvement d'imprimerie en France par Cortiès Imprimeur, SA (N°23120289), 14110 Conde-sur-Noireau, N°PRO 23 1 912 - Novembre 2023.