

Les auto-anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) : un élément nouveau dans la compréhension des vascularites

Les ANCA (*antineutrophil cytoplasm antibodies*) sont des auto-anticorps dirigés contre des enzymes lysosomiales leucocytaires, avant tout la myéloperoxydase et la protéinase 3. Ils sont détectés avec une grande fréquence chez les malades atteints de vascularites nécrosantes primitives, systémiques ou localisées au rein. Leurs valeurs diagnostique et pronostique est certaine, quoique leur présence ne soit pas constante dans les vascularites primitives et que l'augmentation de leur taux chez des malades ne signe pas obligatoirement une rechute. En revanche, le maintien d'un taux bas chez les patients exclut pratiquement ce diagnostic de rechute. Rien ne permet de dire, à ce jour, si les ANCA jouent un rôle dans la pathogénie et le mécanisme lésionnel des vascularites ou bien ne constituent qu'un marqueur de ces affections.

**Philippe Lesavre
Laure-Hélène Noël
Lise
Halbwachs-Mecarelli
Patrick Nusbaum
Christine Geffriaud
Dominique Chauveau
Jean-Pierre Grünfeld**

ADRESSE

P. Lesavre, L.H. Noël, L. Halbwachs-Mecarelli, P. Nusbaum, C. Geffriaud, D. Chauveau, J.-P. Grünfeld. Département de néphrologie et Inserm U. 90, hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*antineutrophil cytoplasm antibodies* ; ANCA) forment une nouvelle famille d'auto-anticorps. Leur première description, faite en Australie, date d'une dizaine d'années [1], mais ce n'est qu'assez récemment que des ANCA ont été nettement caractérisés dans le sérum de malades atteints de vascularite systémique [2] et notamment de granulomatose de Wegener [3] et de glomérulonéphrite nécrosante à croissants (GNCC) [4]. Les conséquences de ces découvertes, maintenant largement confirmées par de nombreuses équipes, sont considérables pour le diagnostic, la nosologie et les mécanismes immunologiques possibles de ces affections : il est, en effet, actuel-

lement admis que les ANCA ont un intérêt diagnostique et pronostique au cours des différentes vascularites systémiques primitives, qu'elles soient ou non associées à une glomérulonéphrite. De plus, les relations entre les formes isolées de capillarite glomérulaire nécrosante et celles associées à une vascularite systémique, longtemps suspectées en raison de l'identité des lésions rénales, sont maintenant certaines en raison de leur association aux ANCA. Cependant, le rôle des ANCA dans ces maladies, dont les mécanismes étaient totalement obscurs avant leur découverte, reste discuté. Bien sûr, ils ont amené à considérer que les vascularites pouvaient appartenir au cadre des maladies auto-immunes, mais le rôle direct des ANCA dans l'expression

RÉFÉRENCES

1. Davies DJ, Moran JE, Nial JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody; possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; 265: 606.
2. Savage COS, Jones S, Winearls CG, Marshall PD, Lockwood CM. Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1: 1389-93.
3. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: a new tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425-9.
4. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-7.
5. Goldschmeding R, Van der Schoot CE, Ten Boekel Huinink D, et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel DFP-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. *J Clin Invest* 1989; 84: 1577-87.
6. Chevailler A, Noël LH, Renier G, et al. Determination of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) specificity by immunofluorescence on chronic myelocytic leukemia cells. *J Immunol Methods* 1992; 147: 101-2.
7. Wiik A. Granulocyte-specific antinuclear antibodies. Possible significance for the pathogenesis, clinical features and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Allergy* 1980; 35: 263-89.
8. Snook JA, Chapman RW, Fleming K, Jewell DP. Anti-neutrophil nuclear antibody in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1989; 76: 30-3.
9. Lüdemann J, Utecht B, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis recognize an elastolytic enzyme. *J Exp Med* 1990; 171: 357-62.
10. Bories D, Raynal MC, Solomon DH, et al. Down-regulation of a serine protease, myeloblastin, causes growth arrest and differentiation of promyelocytic leukemia cells. *Cell* 1989; 59: 959-68.
11. Campanelli D, Melchior M, Fu Y, et al. Cloning of cDNA for proteinase 3: a serine protease, antibiotic and autoantigen from human neutrophils. *J Exp Med* 1990; 172: 1709-15.

des lésions vasculaires, s'il est concevable, n'est actuellement pas démontré. Ces auto-anticorps sont en effet dirigés contre des enzymes lysosomiales des neutrophiles, capables d'activer ces cellules et d'induire des lésions nécrotiques. De plus, les principaux antigènes ANCA sont très cationiques, se fixent directement à la couche polyanionique des membranes basales et sont alors susceptibles d'être la cible de lymphocytes T sensibilisés à ces antigènes. En tout cas, il est frappant de constater que les ANCA sont présents dans les vascularites nécrosantes primitives avec ou sans granulome: un cadre nosologique dont la pathogénie était, avant cette découverte, totalement obscur.

Cibles antigéniques des ANCA

Les ANCA sont dirigés principalement contre la protéinase 3 et la

myéloperoxydase. Cependant, bien que prédominants, ces deux auto-antigènes ne sont pas les seuls reconnus.

Aspects en immunofluorescence

L'étude en immunofluorescence indirecte (IFI) utilisant des neutrophiles fixés à l'alcool détecte la liaison des ANCA et révèle deux principaux aspects de répartition bien distincts: l'une cytoplasmique et l'autre, périnucléaire. Ces deux types, dénommés C-ANCA et P-ANCA, sont respectivement liés, de façon prédominante, à des anticorps antiprotéinase 3 (PR3) [5] et anti-myéloperoxydase (MPO) [4]. La répartition périnucléaire est due à la redistribution artéfactuelle, lors de la fixation dans l'alcool, de certains antigènes cytoplasmiques, dont la MPO, autour du noyau (figure 1) [6].

Outre les aspects typiques C- et P-

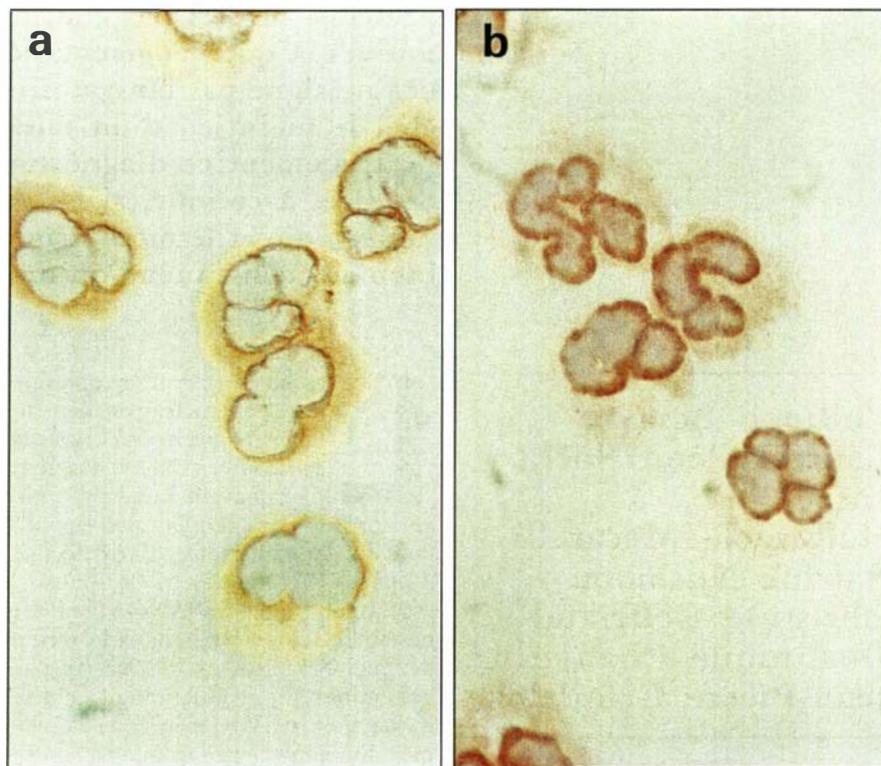


Figure 1. **Détection des ANCA par la méthode d'immunoperoxidase indirecte [6].** Les deux types de répartition observés sont cytoplasmique (C-ANCA) pour les anticorps anti-PR3 (a) et périnucléaire (P-ANCA) pour les anticorps anti-MPO (b). Ces deux enzymes sont localisées dans les granules azurophiles des neutrophiles. Leur répartition différente est liée à une redistribution périnucléaire artéfactuelle de la MPO lors de la fixation des neutrophiles dans l'éthanol.

ANCA, il existe d'autres aspects de fixation dits « atypiques », souvent indistinguables, de l'aspect P-ANCA. Le plus fréquent a été observé par le groupe d'A. Wijk au cours de rectocolites hémorragiques, de polyarthrites rhumatoïdes [7] et, plus récemment, de cholangites sclérosantes* [8].

Spécificité antigénique des ANCA

• Protéinase 3

L'antigène reconnu par les auto-anticorps responsables de la répartition C-ANCA est de façon très prédominante la protéinase 3 (PR3). Il s'agit d'une sérine protéase de 29kDa [5, 9] qui est contenue dans les granules azurophiles et est partiellement libérée après dégranulation en présence de f-met-leu-phe (fMLP) (Tableau I) [5]. Elle est également présente dans les lysosomes des monocytes. L'inhibiteur plasmatique principal de la PR3 est l' α 1-antitrypsine. Lüdemann *et al.* ont, les premiers, proposé que l'antigène C-ANCA fût la protéinase 3 [9]. Il a été démontré récemment que la PR3 est identique à la myéloblastine décrite dans la lignée cellulaire HL60 (leucémie promyélocytaire) et impliquée dans le contrôle de la croissance et de la différenciation des cellules leucémiques [10, 11]. Dans la mesure où les anticorps anti-PR3 inhibent l'activité enzymatique de la PR3, Jenne *et al.* ont proposé que l'hyperleucocytose, parfois considérable, observée au cours du syndrome de Wegener puisse être liée à la levée du contrôle de la prolifération des cellules myéloïdes exercées par la protéinase 3 [12].

• Myéloperoxydase

La plupart des auto-anticorps donnant lieu à une fluorescence de répartition P-ANCA sont dirigés contre la myéloperoxydase (MPO), qui est également contenue dans les granules azurophiles des neutrophiles et les lysosomes des monocytes. Ce fait, initialement établi par Falk et Jennette [4], a été largement confirmé. L'effet inhibiteur d'IgG anti-MPO, isolée chez des malades, sur l'activité enzymatique semble peu important,

* Maladie inflammatoire chronique des voies biliaires intra- et extra-hépatiques.

Tableau I		
POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES : CONSTITUANTS DU CYTOPLASME DES POLYNUCLÉAIRES. les protéines indiquées en italiques correspondent aux cibles antigéniques connues des ANCA		
	Granulations primaires (azurophiles, α)	Granulations secondaires (neutrophiles, β)
Enzymes bactéricides	<i>Myéloperoxydase</i> Lysozyme	Lysozyme
Sérine protéases neutres	<i>Élastase</i> <i>Cathepsine G</i> <i>Protéinase 3</i>	
Métalloprotéases		Collagénase
Hydrolases acides	N-acétyl- β -glucosaminidase Cathepsine B Cathepsine D β -glucuronidase β -glycérophosphatase α -mannosidase	
Protéines bactéricides	Défensines Azurocidine <i>CAP57</i>	
Autres		<i>Lactoferrine</i> Protéine fixant la vitamine B12 Cytochrome b Récepteur CR3 Récepteur du FMLP

ce qui suggère que l'épitope reconnu par les auto-anticorps soit distinct du site enzymatique.

• Spécificités antigéniques rares

A côté des deux principaux antigènes ANCA existent d'autres antigènes, plus rarement en cause.

- CAP57

CAP57 est une protéine cationique antimicrobienne [13] aussi présente au sein des granules azurophiles des neutrophiles normaux. Des anticorps anti-CAP57 ont été observés par Falk *et al.* et produisent une fluorescence de répartition C-ANCA.

- Élastase

Des auto-anticorps dirigés contre l'élastase, un autre constituant des granules azurophiles, ont été décrits indépendamment par Goldschmeding *et al.* chez des patients atteints de vascularite [5] et par Nässberger *et al.* chez des patients lupiques ou ayant

une glomérulonéphrite induite par l'hydralazine [14].

- Lactoferrine

Des anticorps dirigés contre la lactoferrine ont été initialement décrits chez un patient atteint de vascularite. Nous avons également observé deux malades porteurs d'une vascularite et ayant des anticorps antilactoferrine sans autre spécificité ANCA [15]. Bien que relativement rares, les anticorps antilactoferrine revêtent une importance au moins théorique quant à leur rôle pathogénique éventuel puisqu'ils sont actuellement la seule cible antigénique des ANCA contenue dans les granules spécifiques des polynucléaires et non pas dans les granules azurophiles, à l'instar des autres décrits à ce jour (Tableau I).

- Cathepsine G

Des ANCA dirigés contre la cathepsine G, une protéase neutre de 25 kDa contenue dans les granules

RÉFÉRENCES

12. Jenne DE, Tschopp J, Lüdemann J, *et al.* Wegener's autoantigen decoded. *Nature* 1990 ; 346 : 520.
13. Pereira A, Spitznagel J, Winton EF, *et al.* The ontogeny of a 57-kD cationic antimicrobind protein of human polymorphonuclear leukocytes : localization to a novel granule population. *Blood* 1990 ; 76 : 825-34.
14. Nässberger L, Johansson AC, Björck S, Sjöholm AG. Antibodies to neutrophil granulocyte myeloperoxidase and elastase-autoimmune responses in glomerulonephritis due to hydralazine treatment. *J Intern Med* 1991 ; 229 : 261-5.
15. Lesavre P. Antigen specificity of ANCA. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 18 : 159-63.
16. Flesch BK, Lampe M, Rautman A, *et al.* Anti-elastase, cathepsin G, and lactoferrin antibodies in sera with c-ANCA or with atypical fluorescence staining pattern. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 18 : 201 (abstr.)
17. Halbwachs-Mecarelli L, Nusbaum P, Noël LH, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against cathepsin G in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1992 (sous presse).
18. Gayno S, Mecarelli L, Lesavre P, Degos F, Erlinger S. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against cathepsin G in primary sclerosing cholangitis (PSC) and chronic liver disease. *Hepatology* 1991 ; 14 : 193A (abstr.)
19. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis. Clinical pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978 ; 89 : 660-76.
20. Wegener F. Über generalisierte, septische Gefäßkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1936 ; 29 : 202-10.
21. Kussmaul A, Maier K. Über eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterien-Erkrankung (*Periarteritis nodosa*), die mit *Morbus brightii* and rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866 ; 1 : 484-518.
22. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and *periarteritis nodosa*. *Am J Pathol* 1951 ; 27 : 277-301.
23. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis : classification, pathogenetic mechanisms and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 449.

azurophiles, ont été observés par Flesh *et al.* dans le sérum de patients atteints de granulomatose de Wegener [16]. Nous avons pour notre part observé la présence d'anticorps anticathepsine G chez des patients atteints d'affections inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) [17], d'hépatite auto-immune, de cirrhose biliaire primitive, de cholangite sclérosante et de cirrhose alcoolique [18], mais également dans le sérum d'une minorité de patients atteints de vascularite. La spécificité diagnostique de ces anticorps anticathepsine G n'est donc pas grande.

- Peroxydase des éosinophiles

Des auto-anticorps dirigés contre la peroxydase des éosinophiles ont été observés chez un malade atteint de vascularite.

• Monospécificité versus multispécificité des ANCA

La grande majorité des sérums contenant des ANCA sont monospécifiques pour un antigène ANCA uni-

que. Il est exceptionnel que des anticorps anti-PR3 et anti-MPO soient associés chez un même malade. Nous n'avons observé cette association qu'une seule fois sur 400 sérums contenant des ANCA. Les anticorps de spécificité plus rare — comme les anticorps anti-élastase, antilactoferrine, anticathepsine G — peuvent apparaître isolément mais semblent plus fréquemment associés entre eux ou aux anticorps antimyéloperoxydase, et plus rarement aux anticorps anti-PR3. Finalement, les anticorps anti-CAP57 semblent pouvoir être isolés ou associés aux anticorps anti-PR3. Ces études d'association des ANCA de différentes spécificités n'ont pas été menées de façon systématique et ne permettent donc pas de conclusions solides. Il est toutefois possible de formuler l'hypothèse que les sérums contenant des ANCA sont soit monospécifiques de forte affinité et dirigés principalement contre la PR3 ou la myéloperoxydase, soit multispécifiques et qu'ils pourraient alors refléter une réponse auto-anticorps de faible affinité secondaire à la libération d'antigènes par les neutrophiles au sein des foyers de vascularite ou au cours de toute autre activation des polynucléaires.

Vascularites et glomérulonéphrites associées aux ANCA

Aspects cliniques

Le terme de vascularite désigne un groupe hétérogène de maladies inflammatoires lésant les vaisseaux [19]. Des lésions de vascularite sont observées dans des situations variées, par exemple au cours de certaines maladies systémiques (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, cryoglobulinémies mixtes). Elle peuvent également être secondaires à des infections (streptocoque, virus de l'hépatite B), à des médicaments (en particulier sulfamides et pénicillines) ou à des maladies malignes. En raison de l'analogie de ces lésions avec celles observées dans la maladie sérique expérimentale, où existent des dépôts vasculaires d'immunoglobulines et d'antigènes, il est schématiquement admis, parmi d'autres hypothèses, que ces vascularites



Figure 2. **Lésions capillaires glomérulaires observées au microscope électronique à balayage (x 2 000) au cours d'une glomérulonéphrite nécrosante.** Les lésions de nécrose des parois capillaires sont de taille variable et bien délimitées (Reproduit avec autorisation, d'après [23].)

rites seraient secondaires à un dépôt de complexes immuns.

A l'opposé, des lésions de vascularites nécrosantes peuvent apparaître comme manifestation principale et de façon apparemment primitive, sans cause identifiable. Ces vascularites systémiques primitives sont classées selon que les artères atteintes sont de petit (< 70 µm) ou de moyen calibre et selon la présence ou l'absence de granulome inflammatoire périvasculaire. Toutefois, cette classification n'est pas parfaite puisqu'il peut exister, pour un cas donné, des atteintes de vaisseaux de calibre différent.

Ce groupe comprend quatre maladies bien individualisées : la granulomatose de Wegener [20], la périartérite noueuse [21], le syndrome de Churg et Strauss [22] et les glomérulonéphrites nécrosantes à croissants [23]. Il n'existe pas, dans ces cas, de dépôts vasculaires d'immunoglobulines. Leur classement dans un même cadre nosologique, en raison des lésions vasculaires nécrotiques (figure 2) communes à ces différentes affections, s'est trouvé justifié *a posteriori* par la découverte de leur étroite association aux ANCA. Cela suggère que les vascularites primitives soient des maladies auto-immunes.

• *La granulomatose de Wegener*

Isolée en 1939 par Wegener [20], elle est définie par des lésions de vascularite nécrosante touchant les petits vaisseaux avec un infiltrat inflammatoire périvasculaire granulomateux des voies aériennes supérieures et des poumons, mais pouvant toucher de nombreux autres organes, en particulier le rein.

• *Le syndrome de Churg et Strauss*

Décrit en 1951 [22], il associe une vascularite systémique, un asthme fébrile non allergique et une éosinophilie qui précède habituellement de plusieurs années les signes de vascularite systémique. Les atteintes sinusiennes et pulmonaires sont fréquentes. Les lésions de vascularite, touchant les artères de petit et moyen calibre, sont particulières par l'infiltrat éosinophile périvasculaire.

• *La périartérite noueuse*

Décrite initialement par Küssmaul et Maier en 1866 [21], elle est caractérisée par une artérite nécrosante des artères de petit et moyen calibre avec apparition de nodules anévrismaux.

Tableau II	
CLASSIFICATION SCHÉMATIQUE DES GLOMÉRULONÉPHRITES NÉCROSANTES A CROISSANTS (ADAPTÉ DE COUSER [29])	
Mécanismes invoqués	Fréquence
<ul style="list-style-type: none"> • Dépôts de complexes immuns - Infections - Maladie systémique (LED, cryoglobuline) - Glomérulonéphrite primitive (Berger, GN extra-membraneuse, membranoproliférative) - Purpura rhumatoïde 	40 %
<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anti-MBG 	20 %
<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) - Vascularite systémique (granulomatose de Wegener, périartérite microscopique) - Atteinte glomérulaire isolée 	40 %

LED : lupus érythémateux disséminé ; GN : glomérulonéphrite ; MBG : membrane basale glomérulaire.

Les atteintes les plus fréquentes sont musculaires, cutanées, articulaires et neurologiques périphériques. Il s'agit d'une affection rare dans cette forme dite macroscopique en raison des nouures. Elle peut être associée ou non au virus de l'hépatite B.

• *La périartérite microscopique*

C'est la forme la plus fréquente de vascularite systémique observée en néphrologie. Reconnue en Grande-Bretagne [24] comme une vascularite primitive ne remplissant pas les critères diagnostiques des trois formes précédentes, elle est caractérisée par des lésions des vaisseaux de petit calibre exclusivement, sans granulome, presque constamment associées à une glomérulonéphrite nécrosante à croissants sans dépôt d'immunoglobulines. Outre le rein, l'atteinte viscérale la plus fréquente est celle du poumon, sous forme d'une capillarite hémorragique.

• *Les glomérulonéphrites nécrosantes à croissants (GNNC)*

Les GNNC se présentent sous la forme d'une insuffisance rénale rapidement progressive. Le cadre étiologique est hétérogène puisqu'elles peuvent être réparties en trois groupes (Tableau II) [23] (1). Les formes associées à des dépôts d'Ig dans les capillaires glomérulaires et le mésangium surviennent au cours de maladies systémiques, infectieuses ou glomérulaire primitive. Ces formes peuvent être schématiquement considérées

comme liées au dépôt de complexes immuns [19] ; (2) les formes avec dépôts linéaires d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) (syndrome de Goodpasture) ; (3) les formes sans dépôt d'immunoglobulines qui peuvent être limitées à des lésions intraglomérulaires ou s'associer aux vascularites primitives précédemment décrites. Ces glomérulonéphrites à croissants (dites idiopathiques) sont étroitement associées aux ANCA, ce qui suggère qu'elles pourraient être des formes de vascularite limitées au rein [25] (figure 2).

Intérêt clinique des ANCA au cours des vascularites systémiques et des glomérulonéphrites à croissants

• *Valeur diagnostique et évolutive*

Il est actuellement admis que les ANCA anti-PR3 et anti-MPO ont un intérêt diagnostique et évolutif au cours des différentes vascularites systémiques et des GN à croissants. Le Tableau III, p. 832 donne une estimation de la sensibilité des ANCA fondée sur notre propre expérience [25, 27] et sur celle d'autres équipes [4, 28, 30]. La sensibilité diagnostique est très grande pour la granulomatose de Wegener [28, 29], le syndrome de Churg et Strauss, la périartérite microscopique [30] et les glomérulonéphrites primitives à croissants [4]. Il faut souligner qu'il existe d'authentiques cas où ces anticorps

RÉFÉRENCES

24. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Ress AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Quart J Med* 1985; 56: 467-83.
25. Bindi P, Mougnot B, Mentre F, et al. Glomérulonéphrite extracapillaire nécrosante sans dépôts d'immunoglobulines. Localisation rénale d'une vasculite systémique avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires. *Presse Med* 1991; 20: 1939-43.
26. Lesavre P, Noël LH, Chauveau D, Geffriaud C, Grünfeld JP. Antigen specificities and clinical distribution of ANCA in kidney disease. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 552-7.
27. Noël LH, Geffriaud C, Chauveau D, et al. Les anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA): associations cliniques et aspects immunologiques. In: Grünfeld JP, ed. *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1992 (sous presse).
28. Cohen Tervaert JW, Van der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2461-65.
29. Nölle B, Specks V, Lüdemann J, Rohrbach MS, De Remee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med* 1989; 111: 28-40.
30. Savage COS, Jones S, Winearls CG, Marshall PD, Lockwood CM. Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1: 138-93.
31. Cohen Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; 376: 709-11.
32. Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 689-94.
33. O'Donoghue P, Vanhille P, Lesavre P, Noël LH. Antimyeloperoxidase antibodies in antiglomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 209 (abstr).
34. Jørgensen BB, Høier-Madsen M, Wiik A. Specificities of antibodies exhibiting nuclear antibodies. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 200.

Tableau III

FRÉQUENCE DES ANCA AU COURS DES FORMES PRIMITIVES DE VASCULARITE SYSTÉMIQUE ET DES GN A CROISSANTS. LES VALEURS DONNÉES ICI SONT ESTIMÉES A PARTIR DE NOTRE EXPÉRIENCE [25, 27] AINSI QUE DE CELLES D'AUTRES AUTEURS [4, 28, 30]

	ANCA positif			ANCA négatif
	PR3	MPO	Indéterminé	
Granulomatose de Wegener	60 %	15 %	20 %	5 %
Syndrome de Churg et Strauss	-	70 %	-	30 %
Périartérite microscopique	25 %	45 %	5 %	25 %
GN primitive à croissants	10 %	75 %	-	15 %
Périartérite nouvelle	-	30 %	-	70 %

ne sont pas décelés. Ce dernier point doit être présent à l'esprit lorsqu'on discute des mécanismes qui président à la survenue de ce groupe d'affections. Par ailleurs, les ANCA sont plus rarement présents au cours de la périartérite nouvelle dans sa forme macroscopique. Il est possible que cela soit lié à l'hétérogénéité de cette affection, les ANCA étant notamment très régulièrement absents dans les formes associées au virus de l'hépatite B (Loïc Guillevin, communication personnelle).

Il faut noter que, d'un point de vue pratique, la détermination par test ELISA de la spécificité des ANCA est indispensable. En effet, l'étude en immunofluorescence (IF) est insuffisante puisque, si l'aspect C-ANCA est pratiquement toujours associé à des anticorps anti-PR3, en revanche l'aspect P-ANCA a une valeur diagnostique bien moindre. Cet aspect P-ANCA est, en effet, ininterprétable en présence de facteurs antinucléaires (qui donnent dans certains cas un aspect comparable) et peut être dû à la présence d'ANCA dirigés contre des cibles différentes de la MPO et de signification incertaine actuellement.

La présence d'ANCA constitue un critère diagnostique d'appoint au cours des vascularites. Cela explique peut-être l'apparente augmentation de la prévalence des vascularites, qui pourrait être en partie liée à une identification plus aisée des formes localisées, comme les vascularites rétinienues ou les sténoses sous-glottiques, rattachées comme les glomérulonéphrites nécrosantes à croissant (GNNC) au cadre des vascularites systémiques lorsque des ANCA anti-MPO ou anti-PR3 sont présents. Ces constatations sont parallèles à celles faites antérieurement avec l'introduction des anticorps antinucléaires et anti-ADN pour le diagnostic des formes limitées de lupus érythémateux. Les études longitudinales suggèrent dès maintenant que la surveillance des taux d'ANCA a un intérêt au cours de l'évolution ultérieure [31]. Le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur s'accompagne généralement d'une diminution des taux d'ANCA détectés par immunofluorescence ou ELISA. Leur réascension aurait une valeur prédictive pour le diagnostic de rechute. Celle-ci n'est cependant pas constante et la réapparition d'anomalies sérologiques ne

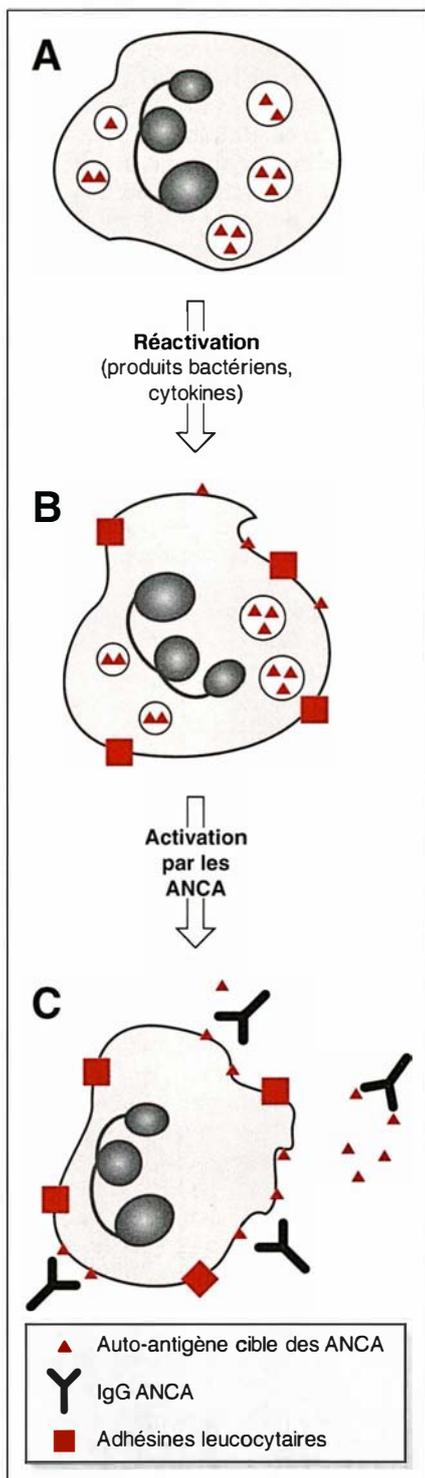


Figure 3. **Activation des polynucléaires neutrophiles par les ANCA.** Représentation schématique des neutrophiles au repos (A). Les auto-antigènes cibles des ANCA sont inaccessibles. Après préactivation par le LPS (lipopolysaccharides) ou le TNF (tumor necrosis factor), les antigènes cibles des ANCA sont exprimés à la membrane des neutrophiles conjointement aux molécules d'adhérence (B). Enfin l'interaction des ANCA avec les auto-antigènes correspondants exprimés sur la membrane amplifie l'activation conduisant à la dégranulation et à la production des métabolites de l'oxygène (C).

m/s n° 8, vol. 8, octobre 92

doit pas, à elle seule, faire décider de la reprise d'un traitement. Dans notre expérience, en effet, ce critère est en défaut dans presque la moitié des cas. Inversement, la persistance d'une négativité des ANCA n'est pratiquement jamais associée à une rechute. Ce fait a été observé par d'autres [31] et son intérêt est grand pour distinguer une éventuelle rechute d'un accident intercurrent, infectieux notamment.

Caractéristiques de la réponse auto-immune de type ANCA

Il existe quelques particularités de la réponse auto-immune dans le cas des ANCA. La distribution ethnique est particulière puisque ces auto-anticorps surviennent presque exclusivement chez des sujets caucasoïdes. De plus, une association existe avec l'antigène HLA DQw7 (Ch. Pusey, communication personnelle). Nous avons observé qu'il existait des différences de terrains selon la spécificité PR3 ou MPO [27]. Les anticorps anti-PR3 surviennent en effet plus souvent chez des hommes d'âge moyen et les anti-MPO chez des femmes plus âgées. Surtout, nous avons observé que les anticorps anti-PR3 sont habituellement la seule manifestation auto-immune décelable, alors que les anticorps anti-MPO s'associent souvent à d'autres anomalies auto-immunes (anticorps antinucléaires, antimicrosomaux, anticardiolipine, antiplaquettes). Ce fait suggère que l'émergence des anticorps anti-MPO serait associée à une activation polyclonale lymphocytaire B. Enfin, nous avons étudié la distribution de sous-classes IgG des ANCA. Les sous-classes prédominantes sont IgG1 et IgG4. Cette observation a été confirmée par d'autres équipes. Cette restriction aux sous-classes IgG1 et IgG4 n'est pas simplement interprétable; elle est analogue à celle observée pour les

anticorps anti-membrane basale glomérulaire et pourrait suggérer que les ANCA sont induits par une stimulation antigénique prolongée et ne pas correspondre à l'émergence d'auto-anticorps indépendamment d'une stimulation antigénique. Enfin, des anticorps anti-idiotypes ont été détectés.

ANCA et autres maladies

Glomérulonéphrite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG)

Nous avons observé la présence d'anticorps antimyéloperoxydase de classe IgG dans environ 15 % des cas de glomérulonéphrite avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) [33]. En effet, sept patients sur 52 ayant des anticorps circulants anti-MBG avaient également des P-ANCA antimyéloperoxydase. Dans cinq cas, les P-ANCA étaient présents conjointement aux anticorps anti-MBG au début de la maladie, dans deux cas ils étaient apparus au cours de l'évolution. Cette association est survenue dans quatre cas chez des femmes âgées de plus de 50 ans. Dans tous les cas, les lésions histologiques rénales étaient identiques à celles observées dans le syndrome de Goodpasture sans ANCA. En revanche, il existait des signes de vascularite extrarénale clinique et histologique dans les deux cas où les ANCA étaient apparus tardivement, alors que les anticorps anti-MBG n'étaient plus détectables. Cette association a également été rapportée par d'autres équipes. Ces observations sont à rapprocher de l'intoxication expérimentale du rat Brown Norway par le chlorure de mercure qui induit l'apparition parallèle d'anticorps anti-MBG et d'ANCA conjointement à l'activation polyclonale lymphocytaire B.

Autres maladies associées aux ANCA

Les ANCA ont été observés en dehors du cadre strict des vascularites systémiques dans trois circonstances principales (revue dans [27]). Tout d'abord dans le cadre d'affections pouvant être rapprochées des vascularites : syndrome de Kawa-

RÉFÉRENCES

35. Kallenberg CGM, Tervaert JWC, Van der Woude FJ, Goldschmeding R, von dem Borne AEGKr, Weening JJ. Autoimmunity to lysosomal enzymes: new clues to vasculitis and glomerulonephritis? *Immunol Today* 1991; 12: 61-4.
36. Johnson RJ, Couser WG, Alpers CE, Vissers M, Schulze M, Klebanoff SJ. The human neutrophil serine proteinases elastase and cathepsin G can mediate glomerular injury *in vivo*. *J Exp Med* 1988; 168: 1169-74.
37. Johnson RJ, Couser WG, Chi EY, et al. New mechanisms for glomerular injury. Myeloperoxidase — hydrogen peroxide — halide system. *J Clin Invest* 1987; 79: 1379-87.
38. Editorial. Adhesion molecules in diagnosis and treatment of inflammatory diseases. *Lancet* 1990; 1-336: 1351-2.
39. Csernok K, Lüdemann J, Gross WL, Bainton D. Ultrastructural localization of proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmic antibodies circulating in Wegener's granulomatosis. *Am J Pathol* 1990; 137: 113-20.
40. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. The pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 188-95.
41. Ewert BH, Jenette JC, Falk RJ. Antimyeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992; 41: 375-83.
42. Nolasco FEB, Cameron JS, Hartley B, Coelno A, Hildreth G, Reuben R. Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int* 1987; 31: 1160-7.
43. Gross WL, Csernok E, Schmitt WH. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Immunobiological aspects. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 558-66.
44. Petersen J, Rasmussen N, Szirpt W, et al. T-lymphocyte proliferation to neutrophil cytoplasmic antigen(s) in Wegener's granulomatosis (WG). *Clin Rheumatol* 1990; 9: 577 (abstr).
45. Savage COS, Pottinger BE, Gaskin G, Lockwood CM, Pusey CD, Pearson JD. Vascular damage in Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. Presence of anti-endothelial cell antibodies and their relation to antineutrophil cytoplasm antibodies. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 14-9.
46. Minty AJ. Une nouvelle famille de cytokines inflammatoires. *médecine/sciences* 1991; 7: 578-88.

saki, polychondrite atrophiante où les ANCA sont présents avec une fréquence significative, et lupus érythémateux où sont observés des ANCA anti-MPO et anti-élastase [14]. Ensuite dans diverses circonstances où les polynucléaires sont impliqués pour des raisons infectieuses ou non: syndrome de Sweet, endocardite bactérienne, SIDA, mucoviscidose avec suppuration chronique, arthrite rhumatoïde. Enfin, des ANCA responsables d'une fluorescence atypique sont observés au cours de la rectocolite hémorragique [7] et de la cholangite sclérosante [8]. La fluorescence est différente de l'aspect P-ANCA par son caractère périmoléculaire plus nuageux et son extension dans le cytoplasme avoisinant. Initialement considérés comme des anticorps antinucléaires spécifiques des granulocytes (*granulocyte specific antinuclear antibodies*; GS-ANA), ils semblent, en réalité, le plus souvent dirigés contre des constituants cytoplasmiques, et, bien que leur cible ne soit pas clairement définie, ces auto-anticorps appartiennent à la famille des ANCA [34].

Dans toutes ces circonstances, la spécificité antigénique des ANCA en cause ainsi que leur valeur clinique restent à préciser.

Rôle immunopathologique des ANCA

Les mécanismes des lésions de vascularite dans les formes dites primitives restent obscurs. Notamment le rôle des dépôts vasculaires de complexes immuns, plausible dans les formes secondaires [19], ne peut être retenu dans les formes primitives où n'existent pas de dépôts vasculaires d'immunoglobulines. L'observation de vascularites nécrosantes primitives (systémiques ou limitées aux capillaires glomérulaires) associées à la présence d'auto-anticorps dirigés contre certaines enzymes lysosomiales (PR3 et MPO) des polynucléaires et des monocytes a conduit à considérer ces affections comme des maladies auto-immunes [35]. Deux questions se posent dans ce cadre: quelle est l'importance relative des phénomènes auto-immuns humoraux et cellulaires? et quel est le rôle exact des anomalies auto-immunes dans l'expres-

sion des lésions? Selon la maladie considérée, l'auto-immunité peut, en effet, soit être directement responsable de lésions, soit seulement les modifier secondairement, soit enfin n'être qu'un phénomène induit, simple témoin des lésions sans rôle dans leur expression. Nous discuterons les éléments de réponse à ces questions qui, pour les ANCA comme pour bien d'autres auto-anticorps, sont loin d'être définitifs.

Activation des neutrophiles induite par les ANCA

Le rôle des polynucléaires activés dans l'apparition des lésions de vascularite est suggéré par leur présence dans les infiltrats périvasculaires et dans les glomérules atteints. De plus, il existe une hyperleucocytose neutrophile et une durée de vie diminuée des neutrophiles au cours de la maladie de Wegener.

La libération de radicaux oxygénés ainsi que la libération des enzymes des granules azurophiles sont susceptibles d'induire des lésions de nécrose. L'élastase, la cathepsine G [36] et la protéinase 3 peuvent en effet induire des lésions vasculaires, notamment par protéolyse des membranes basales. La MPO peut également être responsable de lésions tissulaires et particulièrement glomérulaires [37], secondaires aux effets toxiques de ses produits, les ions hypochlorites et les radicaux chloramines. Parallèlement à cette toxicité directe, les polynucléaires activés expriment des quantités accrues d'adhésines leucocytaires (récepteurs CR3 et LFA1) liant les molécules d'adhérence présentes sur les cellules endothéliales activées (ICAM-1). L'expression des molécules d'adhérence et de leurs ligands favorise l'adhérence et la diapédèse des neutrophiles, deux événements vraisemblablement importants dans l'apparition des lésions de vascularite [38]. Les deux principaux auto-antigènes cibles des ANCA, la PR3 et la MPO, ont certaines propriétés fonctionnelles communes. Ils sont colocalisés dans les granules primaires des polynucléaires neutrophiles et dans les lysosomes primaires des monocytes. Ces deux enzymes sont présentes transitoirement sur la membrane de ces cellules après activation [39]. Cela

est probablement lié à la libération du contenu de quelques granules primaires (dont la destinée physiologique est de fusionner avec les phagosomes) suivie de la liaison de la PR3 et de la MPO à la membrane cellulaire, en raison de la charge positive de ces deux protéines. Les antigènes reconnus par les ANCA deviennent alors accessibles à ces auto-anticorps. Il a été démontré que les ANCA pouvaient induire la libération de radicaux oxygénés, la dégranulation et l'activation cellulaire (translocation de la protéine kinase C, augmentation du Ca^{2+} intracellulaire) des polynucléaires (revue dans [40]) ainsi que la lyse des cellules endothéliales en culture par les polynucléaires [41]. Ces effets sont en général modérés

sur les neutrophiles au repos et très augmentés après préactivation par le $TNF\alpha$ ou les peptides chimiotactiques comme le FMLP. Ces effets s'observent également avec les fragments $F(ab')_2$ des ANCA et ne reposent donc pas sur une interaction avec les récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines. Des résultats préliminaires montrent que la production de radicaux oxygénés des monocytes du sang périphérique est stimulée par les ANCA anti-MPO. Une préactivation des monocytes par le TNF n'est pas requise mais augmente cette réponse [41]. Enfin, après leur libération par les neutrophiles et les monocytes activés, les deux antigènes ANCA peuvent se fixer, en raison de leur charge, à la

membrane basale glomérulaire [36, 37] et aux parois des vaisseaux. Ils pourraient alors former avec les ANCA des complexes immuns *in situ*, activant le complément et contribuant aux lésions nécrotiques. Cependant, l'étude en immunofluorescence ne révèle généralement pas d'immunoglobulines.

Auto-immunité cellulaire T

Les granulomes inflammatoires péri-vasculaires de la granulomatose de Wegener et l'infiltration interstitielle rénale par des lymphocytes T, $CD4^+$ [42] évoquent un rôle possible des lymphocytes T sensibilisés comme élément déterminant des lésions de vascularite. De plus, les taux d'IL-2 et de récepteur soluble de l'IL-2 [43]

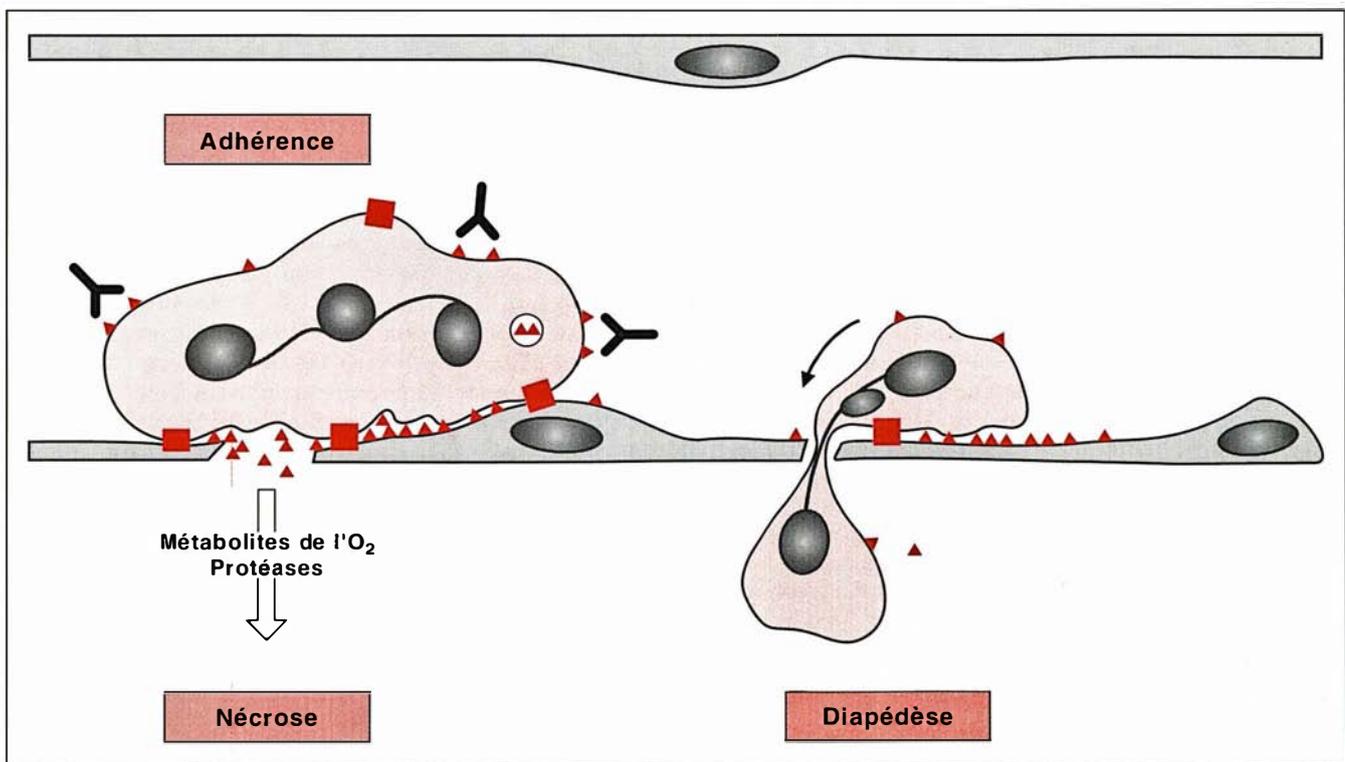


Figure 4. **Interaction entre cellules endothéliales et polynucléaires neutrophiles activés par les ANCA.** Les neutrophiles activés par les ANCA sont capables d'adhérer aux cellules endothéliales et de les léser. De plus, les antigènes ANCA, en raison de leur charge électrique très positive, peuvent se fixer aux membranes cellulaires et basales.

sont élevés lors des poussées de vascularite. L'antigène sensibilisant les cellules T pourrait être l'antigène ANCA puisque des cellules T proliférant en présence de PR3 sont présentes chez les patients [44]. Enfin, ces antigènes, en raison de leur charge cationique, sont capables de se lier, nous l'avons vu, à la membrane basale glomérulaire (et aux cellules endothéliales) et peuvent jouer le rôle d'antigène planté stimulant les cellules T *in situ*. Si les stigmates d'une activation lymphocytaire T sont présents, il faut toutefois garder à l'esprit que l'activation des monocytes par les ANCA pourrait entraîner la production de cytokines (IL-1 et TNF), probablement suffisante pour recruter secondairement des lymphocytes T. Il faut noter que les taux de TNF sont augmentés lors des poussées [43].

Auto-immunisation secondaire

Deux observations cliniques suggèrent que les ANCA pourraient ne pas être primordiaux dans la genèse des lésions de vascularite, mais ne constituer qu'un marqueur. La première est l'existence de cas rares de vascularites, y compris d'authentiques granulomatoses de Wegener, dépourvues d'ANCA détectables. La seconde est, nous l'avons vu, la liste croissante des situations où des ANCA sont décrits.

Il est concevable que les ANCA pourraient être induits par une auto-immunisation secondaire à la libération des constituants des granules des neutrophiles. L'événement initial pourrait être une activation directe soit des neutrophiles, soit des cellules endothéliales. A ce titre, il faut noter que nombre de ces vascularites sont précédées par (ou associées à) des infections, notamment des voies aériennes supérieures. L'effet préventif des antibiotiques sur les rechutes suggère également que des produits bactériens seraient impliqués dans le déclenchement des poussées. A l'opposé, l'activation des polynucléaires conduisant à l'apparition des ANCA pourrait être secondaire à leur stimulation par les cellules endothéliales. Ces cellules sont stimulables par différentes cytokines, notamment monocytaires, ou peuvent être directement activées par une infection virale ou même, éventuellement, par

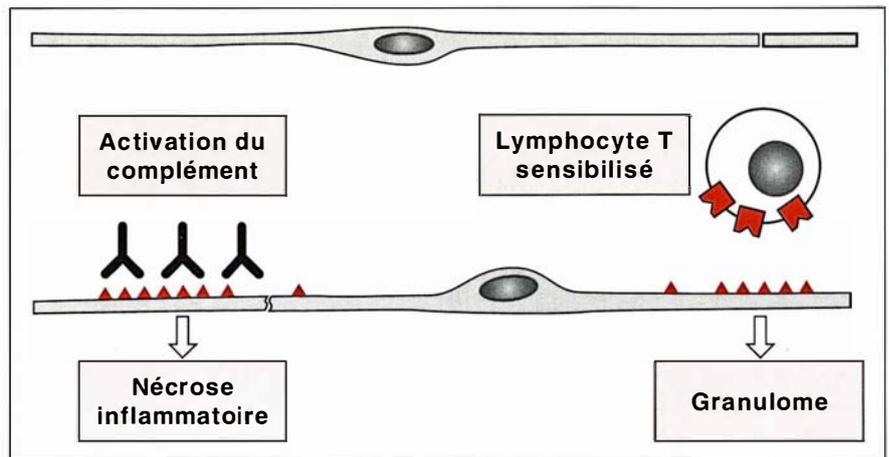


Figure 5. **Mécanismes lésionnels possibles après interaction électrostatique des antigènes ANCA aux cellules endothéliales (et aux membranes basales).** Les antigènes cibles des ANCA déposés peuvent secondairement lier les ANCA et activer le complément, entraînant alors une cytolyse et la libération de peptides chimiotactiques. De plus, les lymphocytes T sensibilisés par les antigènes ANCA pourraient entraîner les lésions granulomateuses après interaction avec les antigènes cibles déposés dans les tissus.

des auto-anticorps [45]. L'activation des cellules endothéliales entraîne une augmentation de l'expression des molécules d'adhérence, en particulier d'ICAM-1 et d'ELAM-1 [38], favorisant l'adhérence des polynucléaires ainsi qu'une augmentation de la synthèse d'IL-8 une cytokine endothéliale activant les polynucléaires [46].

Conclusion

La découverte des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*antineutrophil cytoplasm antibodies* ; ANCA) constitue un progrès indiscutable. Ces auto-anticorps sont associés aux vascularites nécrosantes primitives dans leurs formes systémiques (granulomatose de Wegener, micro-périartérite et syndrome de Churg et Strauss) comme dans les formes limitées aux capillaires glomérulaires (glomérulonéphrite nécrosante à croissants). La recherche d'ANCA est utile comme critère diagnostique d'appoint pour ces affections et a une valeur prédictive puisque les poussées cliniques sont presque toujours associées à la persistance ou la réapparition des ANCA. Cette valeur prédictive est toutefois loin d'être absolue puisqu'inversement la réapparition des ANCA n'est suivie qu'inconstamment d'une rechute.

Les auto-antigènes reconnus par les ANCA sont, dans l'ensemble, définis avec précision. Il s'agit principalement de deux enzymes contenues dans les granules primaires des polynucléaires neutrophiles (et dans les lysosomes des monocytes) : la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO). L'étude systématique des signes cliniques associés aux ANCA de spécificité définie a montré des différences. Les anticorps anti-PR3 apparaissent le plus souvent chez des hommes d'âge moyen, de manière isolée, sans autre auto-anticorps détectable. Ils sont associés aux granulomes et donc à la granulomatose de Wegener. Les anticorps anti-MPO surviennent plus souvent chez des femmes plus âgées et parfois associés à d'autres auto-anticorps (notamment facteurs antinucléaires) et fréquemment à une hémorragie pulmonaire diffuse. Si ces différences sont significatives statistiquement, elles n'ont pas un caractère absolu : d'authentiques granulomatoses de Wegener peuvent être associées aux anticorps anti-MPO et des formes isolées de glomérulonéphrite nécrosante à croissants aux anticorps anti-PR3. Enfin, il faut signaler qu'il existe des formes rares mais réelles de ces affections sans ANCA circulants. Ces éléments

indiquent que l'étude de la spécificité anti-PR3 ou anti-MPO des ANCA ne permet pas de distinguer les diverses formes de vascularite nécrosante. Cependant, ces ANCA, indépendamment de leur spécificité, ont un intérêt diagnostique évident puisqu'ils hâtent l'authentification d'une vascularite primitive dans de nombreuses situations cliniques complexes prêtant à discussion.

La place exacte des ANCA dans les mécanismes conduisant aux lésions de vascularite reste imprécise. Il est démontré que les antigènes reconnus par les ANCA sont exprimés à la surface des polynucléaires (et des monocytes) lors de leur activation et sont donc accessibles aux auto-anticorps. De ce fait, les ANCA peuvent amplifier l'activation des neutrophiles (et des monocytes). Si l'existence des ANCA désigne le polynucléaire neutrophile comme premier candidat dans la création des lésions, il est toutefois impossible de choisir aujourd'hui entre la nature — causale ou induite — de l'auto-immunité anti-neutrophile au cours des vascularites. Il faut garder présent à l'esprit que l'événement initial conduisant à la nécrose des parois vasculaires pourrait impliquer les lymphocytes T ou les cellules endothéliales, les stigmates d'auto-immunité à l'encontre des polynucléaires pouvant n'être que secondaires ■

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Sami Houhou, Odile Vandapel et Marie-Alice Monod pour leur contribution. Ce travail bénéficie de l'aide financière de l'université Paris-V, de la CNAMTS et de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris.

TIRÉS A PART

P. Lesavre.

m/s n° 8, vol. 8, octobre 92

Summary

Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) : a progress in the understanding of systemic vasculitis

The recent discovery of antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) constitutes a real progress. These autoantibodies are associated with primary necrotizing vasculitis in their systemic forms (Wegener's granulomatosis, micropolyarteritis, Churg and Strauss syndrome) as well as in glomerular capillaritis (necrotic and crescentic glomerulonephritis). ANCA determination constitutes a diagnostic tool in these diseases and has a predictive value since relapses are usually associated with the persistence or the reappearance of ANCA. However, this predictive value is far from absolute since the increase in the ANCA titer is inconsistently followed by clinical relapse. The two main auto-antigen targets recognized by ANCA are lysosomal enzymes, proteinase (PR3) and myeloperoxidase (MPO), both contained in azurophilic granules of polymorphonuclear neutrophils (PMN) and in primary lysosomes of monocytes. The exact role of ANCA in the mechanism leading to the lesions of vasculitis is not completely understood. However, it has been demonstrated that ANCA antigens are expressed at the neutrophil (and monocyte) membrane after preactivation and are accessible to autoantibodies. Thus, ANCA may amplify neutrophil and monocytes activation. Although the existence of ANCA points to the PMN as the major candidate in the induction of lesions, it is still impossible to choose between the causal or induced nature of antineutrophil autoimmunity in vasculitis. Indeed the initial event leading to necrosis of vascular walls could involve cytokine-induced activation of neutrophils and secondary auto-immunization.