

**Prévalence des autoanticorps chez
144 patients adultes atteints de mucoviscidose**

K. Nkana, N. Fabien

F.Lachenal, R. Nové-Josserand, I. Durieu

Centre hospitalier Lyon Sud.

GEAI juin 2011

Manifestations immunologiques cliniques et/ou biologiques

chez les patients atteints de mucoviscidose

clinique: arthropathies, vascularites cutanées, Crohn, maladie coeliaque...

Biologie: hypergammaglobulinémie,

fréquence élevée d'ANCA-BPI (bactericidal permeability increasing protein)

Données de la littérature

Cohortes : faible nombre de patients

Association autoanticorps et maladie autoimmune?

1. Prévalence des autoanticorps et maladies autoimmunes?

2. Profil évolutif des patients avec autoimmunité clinique et/ou biologique différent patients sans signe d'autoimmunité? Association à un pronostic défavorable?

PATIENTS ET METHODES

Étude rétrospective, monocentrique (CRCM –centre de ressources et de compétences pour la mucovicirose adulte de Lyon)

- **144 patients**

- **Autoanticorps**

ANA, anti-ADNdb, ENA, anti-CCP, FR,

ANCA (IFI) et spécificités antigéniques: MPO, PR3, BPI, élastase, cathepsineG, lactoferrine

ASCA, anti-transglutaminase, anti-gliadine, anti-GAD, anti-IA2, anti-TPO

anti-actine, mitochondries, LKM

Recueil rétrospectif des **données cliniques, biologiques, génétiques et microbiologiques** à la date du prélèvement et analyse de l'**évolution** de la maladie 3 ans après la date du prélèvement.

Caractéristiques cliniques et génétiques

73 hommes, 71 femmes (SR= 1.03)

Âge moyen: 25 ans (17-44)

Antécédents dysimmunitaires: 4 patients

Atteinte respiratoire: 99%

Insuffisance pancréatique exocrine: 93%

Atteinte ORL symptomatique: 54%

BMI<19 kg/m²: 46%

Diarrhées: 36%

Cirrhose/cholangite: 32%

Diabète: 23%

Hémoptysies: 23%

Arthralgies/artrites: 9%

Pneumothorax: 9%

Splénomégalie 7%

GENETIQUE:

- Homozygotie DF508: 40%

- Autres groupes génétiques: 60%

Atteinte respiratoire

Quasiment constante

Hyper réactivité bronchique: 26%

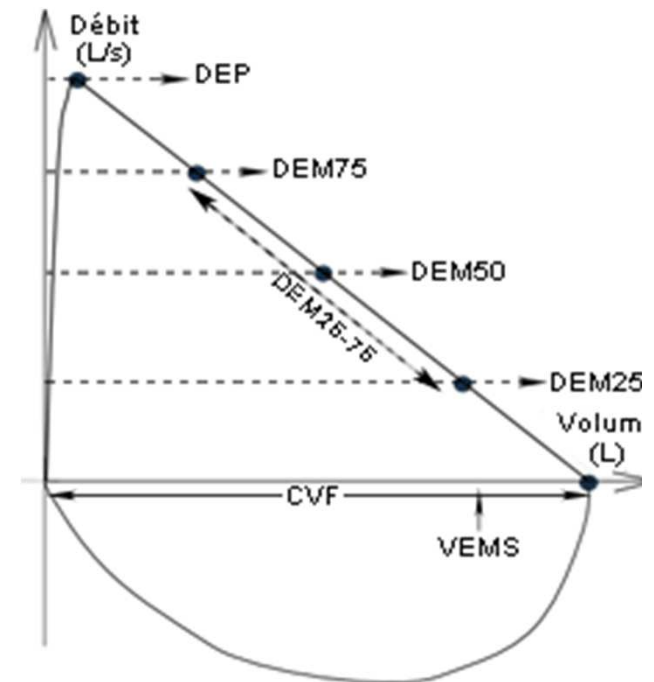
Patients classés en 3 groupes:

VEMS: volume d'expiration maximal par seconde

VEMS > 75%: 16%

30% < VEMS < 75%: 62.5%

VEMS < 30%: 21.5%



Caractéristiques biologiques et microbiologiques

-Syndrome inflammatoire biologique: 70%
VS et/ou CRP augmentée: CRP> 30 mg/L : 24%
Hypergammaglobulinémie polyclonale: 52%
Anémie : 44%
Hyperleucocytose avec polynucléose: 41%
- Cholestase: 24%

- Infection chronique à *Pseudomonas Aeruginosa*: 78%
Durée moyenne d'infection: 10,2 ans
Antibiogramme: multi R dans 46% , panR dans 6%
- Infection chronique à *Staphylococcus Aureus*: 82%
Durée moyenne d'infection à Staph: 11.8 ans
met.R dans 20% des cas
- Infection à autre BG-: 14%
- Aspergillose: 32%

Évolution clinique

Insuffisance respiratoire chronique: 26 patients (18%)

Greffe pulmonaire: 16 patients (11%)

Décès: 18 patients (12.5%)

survenue d'une insuffisance respiratoire chronique ou greffe pulmonaire ou décès

41 patients (28%)

Prévalence des autoanticorps: 113/144 patients (78.5%)

ASCA IgA (>25UA/ml) : 63/144 43.7% (vs 1% population contrôle n=92 40+/-19)

associés à IgG-ASCA dans 50% des cas

ANCA (>1/20): 58/144 40% (vs 0% population contrôle)

3 périnucléaire /55 cytoplasmique

dont: **ANCA-BPI : 23.6%** (soit 77% des ANCA+)

ANCA- MPO ou ANCA-PR3: 0%

ANA (>1/80):36/144 25% (anti-ADNdb+: 1 patient)

Anti-CCP (>25 UA/ml):11/144 7,6% (4> 50 U)

FR (> 20 UI/mL): 7/144 4.9% 2 /11 associés CCP

Anti-gliadine IgA (>50 UA/ml): 12.5%

Anti-GAD: 3/144: 2%

Anti-IA2: 2/144: 1.5%

Anti-actine:2/144: 1.5%

Anti-TPO: 3/144: 2%

Prévalence des autoanticorps: **113/144 patients (78.5%)**

ASCA IgA (>25UA/ml) : 63/144 43.7% (vs 1% pop.contrôle)

ANCA (>1/20): 58/144 40% (vs 0% pop.contrôle)

dont: **ANCA-BPI : 23.6%** (soit 77% des ANCA+)

ANCA- MPO ou ANCA-PR3: 0%

ANA (>1/80):36/144 25% (anti-ADNdb+: 1 patient)

Anti-CCP (>25 UA/ml):11/144 7,6%

FR (> 20 UI/mL): 7/144 4.9% 2 /11 associés CCP

Anti-gliadine IgA (>50 UA/ml): 12.5%

Anti-GAD: 3/144: 2%

Anti-IA2: 2/144: 1.5%

Anti-actine:2/144: 1.5%

Anti-TPO: 3/144: 2%

Colite inflammatoire:1 patient

1 M. Crohn

Pas de traduction clinique/ 1 lupus

2 patients avec PR, 2 RIC

Pas de manifestation de M.Coeliaque

Patients non diabétiques

Pas d'hépatite autoimmune ni biologique

Pas de dysthyroïdie

Manifestations cliniques d'autoimmunité

- **Connues au moment du prélèvement: n = 3**

- lupus
- polyarthrite rhumatoïde et insuffisance surrénale auto-immune
- maladie de Crohn

- **Au cours du suivi: n = 6:**

- polyarthrite rhumatoïde: 1 patient

Rhumatisme inflammatoire : PR?: 2 patients

- vascularite cutanée et arthropathie: 2 patients
- colite inflammatoire: 1 patient

**Lien entre le profil phénotypique et génotypique des patients
et la présence de marqueurs d'autoimmunité?**

ANCA-BPI

Paramètre analysé	valeur (n)	% de positivité	p
Sexe	Homme (73)	31.5%	0.03
	Femme (71)	15.5%	
VEMS	>75%	0%	0.012
	30-75%	26.7%	
	<30%	32.3%	
Cirrhose	Oui (46)	37%	0.012
	Non (98)	17.3%	
Dénutrition	BMI <19 (67)	34,3%	0.006
	BMI>19 (77)	14.3%	
Nombre de cures / an			0.003

Lien entre la sévérité de l'atteinte respiratoire (VEMS) et la présence d'ANCA-BPI

**Lien entre le profil phénotypique et génotypique des patients
et la présence de marqueurs d'auto-immunité?**

ANCA-BPI

Paramètre analysé	valeur (n)		% de positivité	p
Hypergammaglobulinémie (>14)	Oui (75)		24%	0.018
	Non (68)	10%		
Syndrome inflammatoire	CRP<5 (41)		14.6%	0.036
	5<CRP<30 (63)	23.8%		
	CRP>30 (33)	39.4%		
Infection chronique à PA	oui (113)		27.4%	0.054NS
	non (31)	9.7%		
Antibiogramme				
sensible	(34)	17.6%		0.012
multirésistant	(66)	31.8%		
pan résistant	(8)	50%		

**Lien entre le profil phénotypique et génotypique des patients
et la présence de marqueurs d'autoimmunité?**

ASCA-IgA

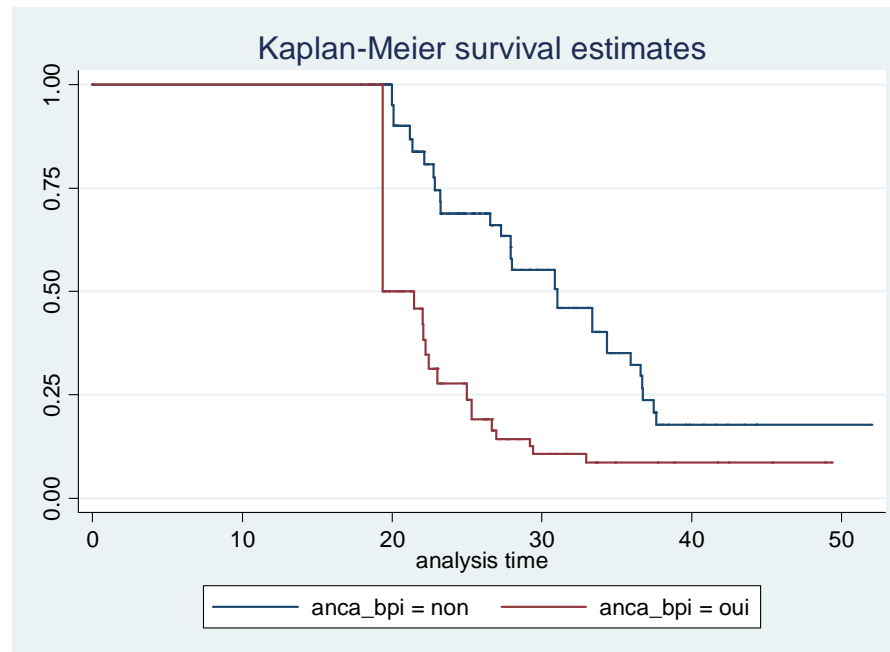
Paramètre analysé	valeur (n)	% de positivité	p
Sexe	Homme(73)	54.8%	0.008
	Femme (71)	32.4%	
VEMS	>75%	30.4%	0.055 (NS)
	30-75%	41.1%	
	<30%	61.2%	
Dénutrition	BMI <19 (67)	52.2%	0.064 (NS)
	BMI>19 (77)	36.4%	
Hypergammaglobulinémie	Oui(75)	33.8%	0.042
	Non (68)	52%	
Infection chronique à pyo	Oui (113)	9.7%	0.054(NS)
	non (31)	27.4%	

Association autoanticorps et pronostic défavorable?

ANCA-BPI

	Greffe/IRC/Décès Oui	Greffe/IRC/Décès non
ANCA-BPI +	15	19
ANCA-BPI -	25	85

p: 0.027



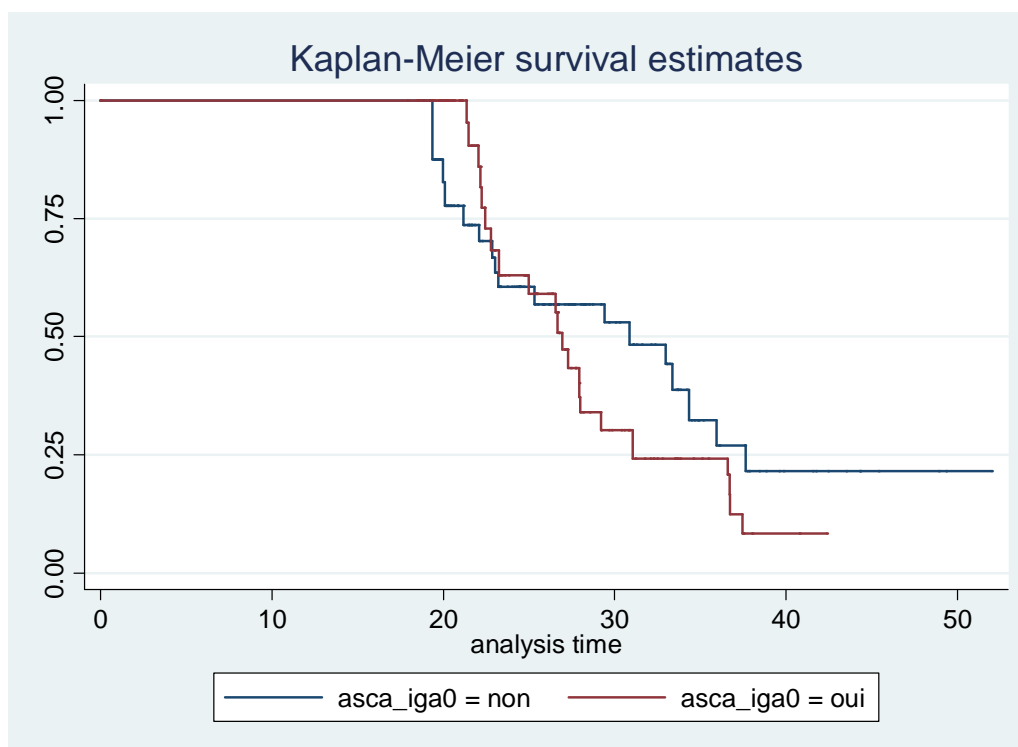
p:0.05

Association autoanticorps et pronostic défavorable?

ASCA-IgA

	Greffe/IRC/Décès Oui	Greffe/IRC/Décès non
ASCA-IgA +	23	40
ASCA-IgA-	17	64

p: 0.06 (NS)



p: 0.045

CONCLUSION

→ Confirmation de la prévalence élevée d'autoanticorps: **ANCA-BPI et ASCA-IgA**

* Lien entre la présence d'**ANCA-BPI** et

sévérité de la maladie sur le plan respiratoire (VEMS et survie)

syndrome inflammatoire

hypergammaglobulinémie

sévérité de l'infection à *Pseudomonas Aeruginosa*

Autoimmunité:

.. conséquence de l'infection chronique?

.. marqueur d'un état pro-inflammatoire pré-existant favorisant les infections graves et les complications respiratoires?

***ASCA-IgA: données moins démonstratives. Endoscopie de dépistage?**

**Etude prospective : intérêt prédictif du dosage systématique
des ANCA-BPI et ASCA, CCP/FR ?**

Etude chez les enfants en cours

Intérêt d'étudier le thymus.....

Avant et après à la retraite



PHYSIOTHÉRAPIE & CURES

Station thermale suisse reconnue (numéro de concordat J 7013.23), le Lindner Alpentherme Loèche-les-Bains a conclu avec les caisses d'assurance maladie et les compagnies d'assurance suisses un accord prévoyant la facturation directe des frais de cure et de rééducation (également en liaison avec un hébergement hôtelier) sans soins stationnaires.

NOUS PROPOSONS LES THÉRAPIES SUIVANTES :

- **Physiothérapie générale**
- **Massages médicaux**
- **Hydrothérapie et aérosolthérapie**
- **Kinésithérapie complète et soins à domicile**
- **Thermothérapie et électrothérapie**
- **Aquagym en bassin individuel**
- **Thérapie médicale d'entraînement**

Les réceptionnistes du spa ainsi que les docteurs Peter Gündner et Peter Kälin (résidents) seront heureux de répondre à toute demande de renseignements complémentaires.

Veuillez vous renseigner auprès de votre caisse d'assurance maladie sur la prise en charge des traitements prescrits.

TRAITEMENTS ANTI-ÂGE & BIEN-ÊTRE MÉDICAL

Traitements anti-âge & bien-être médical

Les programmes de bien-être médical du Lindner Alpentherme Loèche-les-Bains sont particulièrement adaptés aux personnes présentant des facteurs de risques ou souffrant d'affections chroniques dont l'origine et l'évolution sont fortement influencées par le mode de vie. Notre équipe de médecins spécialisés propose des traitements ciblés pour les problèmes de dos, les affections rhumatismales, les maladies cardiovasculaires ainsi que les facteurs de risques favorisant ces pathologies tels que le diabète, l'hypertension, la surcharge pondérale, le syndrome métabolique et le tabagisme. Notre offre s'étend également au traitement des troubles liés au stress.

Les réceptionnistes du spa seront heureux de répondre à toute demande de renseignements complémentaires concernant les thérapies disponibles.

Thérapie au thymus

Le thymus est un organe glandulaire jouant un rôle primordial dans les processus immunitaires. L'extrait de thymus contient des substances favorisant une meilleure immunité de l'organisme contre des influences néfastes, et plus particulièrement contre les maladies bactériennes et virales.

3 x 15 min. CHF 210,00/€ 140,00
5 x 15 min. CHF 350,00/€ 235,00

Thérapie à l'oxygène

Cette thérapie s'avère particulièrement efficace chez les patients atteints de claudication intermittente (MAOP - maladie artérielle occlusive périphérique). Appliquée sous la forme d'un traitement actif à l'oxygène, elle est réalisée en combinant à l'extérieur de l'organisme env. 150 ml de sang à un mélange d'O₂ et d'O₃ additionné d'un complexe de vitamines B et d'Actovegin. L'échantillon de sang est ensuite réintroduit immédiatement dans l'organisme par la même veine.

3 x 15 min. CHF 220,00/€ 150,00