HAL
open science

Dyskinésie ciliaire primitive chez l'adulte : étude rétrospective sur 78 patients

Justine Frija Masson

To cite this version:

Justine Frija Masson. Dyskinésie ciliaire primitive chez l'adulte : étude rétrospective sur 78 patients. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01205233

HAL Id: dumas-01205233

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205233v1

Submitted on 25 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015 N°22

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Dyskinésie ciliaire primitive chez l'adulte : étude rétrospective sur 78 patients

Présentée et soutenue publiquement
le 8 avril 2015

Par

Justine FRIJA MASSON
Née le 19 décembre 1983 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Laurence Bassinet, PH

Jury :

M. Le Professeur Bernard Maître, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Pierre-Régis Burgel, PU-PH ..... Membre

M. Le Docteur Jean-François Papon, MCU-PH ..... Membre

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Résumé (français) :
Introduction : La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie génétique rare dans laquelle les anomalies de structure des cils sont responsables d'une pathologie sino-pulmonaire chronique. Il n'existe pas d'étude ayant porté spécifiquement sur l'adulte.
Méthodes : Etude rétrospective bicentrique sur des patients adultes avec DCP certaine (DDB avec anomalie des cils typique et/ou situs inversus).
Résultats : 78 patients (âge 18-77 ans, durée médiane de suivi 8,1 ans) ont été inclus. Le VEMS était significativement plus bas chez les femmes (médiane=60%th, vs. 77,5%, p<0,05) et chez les patients colonisés à *P. aeruginosa* (PA, n=21, médiane=60.5% vs. 75.5%, p<0.05). Le VEMS (%th) était corrélé à l'âge (p=0,03) et au score scanographique (p<0,001) mais pas à l'âge au diagnostic, ni à la présence d'un situs inversus, ni aux anomalies microscopiques. Le déclin du VEMS était de -11mL/an et était plus important chez les femmes (-28,3mL vs. -3,8mL, p=0,01) malgré un âge et un statut pour PA identiques. Le déclin du VEMS n'était pas différent chez les patients colonisés ou non à PA (-22 mL/an vs -9 mL/an, p=0,14).
Conclusion : La DCP à l'âge adulte est plus sévère chez la femme et en cas de colonisation à PA.

Title : Primary ciliary dyskinesia : retrospective study focusing on adults.

Abstract :
Introduction : Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a genetic disease characterized by anomalies in ciliary structure, responsible for chronic pulmonary and rhinosinus disease. No study involving only adults has been published.
Methods : Retrospective study in two French tertiary hospitals, focusing on adults with a diagnosis of PCD based on presence of bronchiectasis with typical ultrastructural defect of cilia and/or situs inversus (SI).
Results : 78 patients (18-77 yrs, median follow-up 8.1 yrs) were included. FEV1 was significantly lower in women (median 60% pred vs. 77.5%, p<0.05) and in patients with chronic airway *P. aeruginosa* (PA, n=21) infection (median 60.5% vs. 75.5%, p<0.05). FEV1 (% pred) correlated with age (p=0.03), chest CT score (p<0.001) but not with age at diagnosis, SI or ultramicroscopy. FEV1 decline was -11mL/year and was greater in women (-28.3mL/ yr vs -3.8mL/yr p=0.01, although age and PA status were similar) but not in patients with chronic PA (-22 mL/yr vs -9 mL/yr, p=0.14).
Conclusions : PCD in adults is more severe in women and in patients with chronic PA infection.

Mots-clés : Dyskinésie ciliaire primitive, dilatations de bronches, *Pseudomonas aeruginosa*, VEMS
Keywords : Primary ciliary dyskinesia, bronchiectasis, *Pseudomonas aeruginosa*, FEV1

Table des matières

Table des matières **3**

Table des figures **5**

Liste des tableaux **7**

1 Introduction **11**
1.1 Ciliogenèse 11
1.2 Génétique de la dyskinésie ciliaire primitive (DCP) 12
1.3 Présentation clinique et paraclinique de la DCP 13
1.3.1 Aspects cliniques 13
1.3.2 Diagnostic de DCP 15
1.4 Etat des connaissances sur la DCP chez l'adulte 17
1.5 Position du problème 19

2 Matériels et méthodes **21**
2.1 Recrutement des patients 21
2.2 Recueil des données 22
2.3 Analyse bactériologique 22
2.4 Calcul du déclin annuel du VEMS 22
2.5 Scores radiologiques 23
2.5.1 Score radiologique pulmonaire 23
2.5.2 Score radiologique ORL 23
2.6 Considérations éthiques 24
2.7 Analyse statistique 24

3 Résultats **25**
3.1 Caractéristiques des patients 25
3.2 Données de microscopie électronique 26
3.3 Analyse génétique 28
3.4 Germes retrouvés dans l'expectoration 28
3.4.1 Primo-infections 28
3.4.2 Colonisations bronchiques 29
3.5 Atteinte fonctionnelle 31
3.5.1 Données fonctionnelles en fin d'étude 31

3.5.2 Déclin annuel du VEMS 33
3.6 Atteinte radiologique pulmonaire 37
3.7 Traitements 38
3.7.1 Antibiothérapie et traitements immunomodulateurs 38
3.7.2 Traitements de l'insuffisance respiratoire 40
3.7.3 Autres traitements 41
3.8 Atteinte ORL 41
3.8.1 Atteinte clinique 41
3.8.2 Atteinte radiologique 42
3.9 Fertilité 42

4 Discussion **45**
4.0.1 Diagnostic et caractéristiques 45
4.0.2 Atteinte radiologique 47
4.0.3 Corrélations entre microscopie électronique ou génotype et phénotype 47
4.0.4 Microbiologie 48
4.0.5 Gravité de l'atteinte respiratoire 49
4.0.6 Traitements 52
4.0.7 Points forts de l'étude 53
4.0.8 Limites de l'étude 53

5 Conclusions **55**

6 Annexes **57**
6.1 Cahier de recueil des données 57
6.2 Avis du comité d'éthique 75
6.3 Lettre d'information aux patients 77

Bibliographie **79**

Table des figures

1.1 Ultrastructure ciliaire normale et pathologique 12
1.2 Mouvement ciliaire normal et pathologique 17

3.1 Primo-infections bactériennes dans l'expectoration 30
3.2 Colonisations bactériennes dans l'expectoration 32
3.3 VEMS selon le sexe 34
3.4 VEMS selon la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* 35
3.5 Corrélation entre le VEMS et l'âge 36
3.6 Décroissance du VEMS 37
3.7 Corrélation entre le VEMS et l'atteinte radiologique 39

4.1 Principales études sur la fonction respiratoire dans la DCP 51

Liste des tableaux

2.1 Score de Bhalla modifié 23

3.1 Caractéristiques des patients 27
3.2 Anomalies ultrastructurales 28
3.3 Anomalies génétiques 29
3.4 Bactéries identifiées dans l'expectoration 30
3.5 Colonisations bactériennes dans l'expectoration 31
3.6 Données fonctionnelles en fin de suivi 33
3.7 Distribution lobaire des anomalies radiologiques 38

Remerciements

Mes premiers remerciements vont au Dr Laurence Bassinet, qui a bien voulu diriger cette thèse, m'a proposé ce sujet passionnant et a su faire preuve d'une infinie patience.

Je remercie vivement le Pr Bernard Maître pour avoir encadré ce travail avec le Dr Bassinet et pour tous les conseils qu'il m'a donnés et qui m'ont beaucoup fait progresser au cours de ces années. Je le remercie également de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je remercie sincèrement les Dr Isabelle Honoré et Nadine Dufeu pour leur aide dans ce travail à Cochin et leurs commentaires toujours constructifs.

Je remercie les membres du jury, le Pr Burgel et le Dr Papon, d'avoir accepté de prendre un peu de leur temps pour permettre cette soutenance.

Je remercie infiniment Jean-Baptiste pour toute son aide sur ce travail, pour les discussions toujours passionnantes autour du traitement des données et pour l'intérêt qu'il a su y porter, mais également pour son soutien indéfectible et vigoureux, moral et matériel, pendant toutes ces années d'étude dont nous avions parfois l'impression qu'elles ne prendraient jamais fin.

Je remercie également infiniment mes parents et mes soeurs pour tout leur soutien depuis le début, pour les conseils qu'ils m'ont donnés et qui m'ont aidé à faire mon chemin jusqu'ici, et pour m'avoir aidée à acquérir (un peu) de confiance en moi.

"Et il alla plus vite, victorieusement,
soudain à voix haute annonçant aux étoiles qu'il était
Mangeclous, vainqueur éternel."
Les Valeureux

Liste des abréviations

- ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
- CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
- CPT : Capacité pulmonaire totale
- CVF : Capacité vitale forcée
- CVL : Capacité vitale lente
- DCP : Dyskinésie ciliaire primitive
- DDB : Dilatations de bronches
- ICSI : Injection intracytoplasmique de sperme
- IQR : Intervalle interquartile
- LID : Lobe inférieur droit
- LIG : Lobe inférieur gauche
- LM : Lobe moyen
- LSD : Lobe supérieur droit
- LSG : Lobe supérieur gauche
- MMRC : Modified Medical Resarch Council
- NO : Oxyde nitrique
- PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique
- PMA : Procréation médicalement assistée
- SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline
- SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
- VEMS : Volume expiré maximum en une seconde

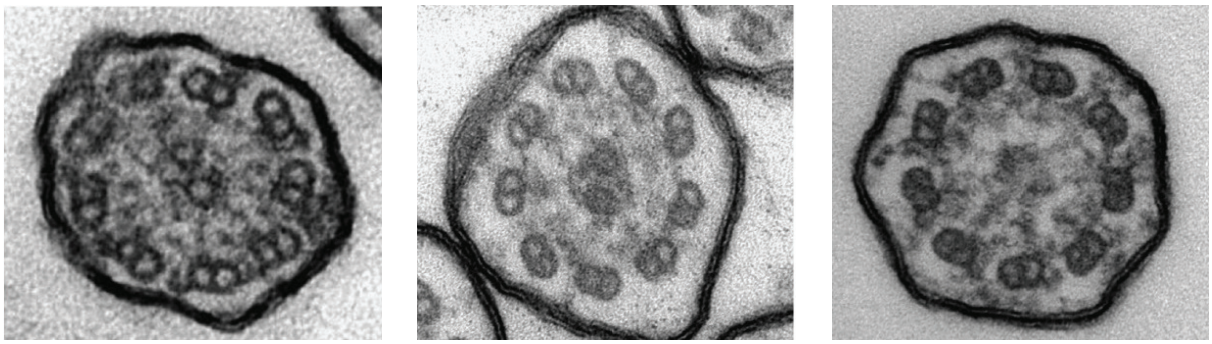
Chapitre 1

Introduction

1.1 Ciliogenèse

La ciliogenèse est un processus très conservé entre les espèces. Ainsi, une grande partie des données connues sur ce processus sont issues d'études sur des modèles comme l'algue unicellulaire *Chlamydomonas reinhardtii*, le nématode *Caenorhabditis elegans* ou le poisson zèbre. Il existe deux grands types de cils : les cils sensitifs, que nous n'aborderons pas ici, et les cils mobiles, dont les anomalies sont responsables de dyskinésie ciliaire [20].

Dans l'arbre respiratoire, les cils mobiles se présentent sous forme de protrusions d'environ 20 μm à la surface apicale des cellules épithéliales respiratoires [47]. Leur fonction de clairance mucociliaire est assurée par la coordination de leur battement. Les cils mobiles sont formés selon une structure très conservée "9+2", c'est-à-dire que 9 paires de microtubules périphériques entourent une paire de microtubules centraux. Les microtubules périphériques sont reliés entre eux par des bras de dynéine externes et internes dont la fonction est probablement de fournir l'énergie nécessaire aux mouvements des microtubules, via un mécanisme ATP-dépendant. La structure ciliaire normale et pathologique est illustrée dans la figure 1.1.



Cil normal | Absence de bras de dynéine | Absence de microtubules centraux

FIGURE 1.1 – **Ultrastructure ciliaire normale et pathologique.** D'après [47]

1.2 Génétique de la dyskinésie ciliaire primitive (DCP)

A ce jour, plus de 29 gènes ont été décrits comme responsables de DCP, en général sur un mode autosomique récessif [29]. Leur identification a été permise par un ensemble d'études de type études de liaison, approches par gènes candidats, analyses protéomiques et séquençage. Si pendant longtemps l'identification de gènes a été permise par l'étude de modèles comme *Chlamydomonas reinhardtii*, actuellement les approches de séquençage complet du génome ou de l'exome permettent l'identification d'un nombre croissant de mutations et révèlent une grande hétérogénéité des loci potentiellement responsables [9].

Les mutations peuvent être classées en fonction de l'anomalie ciliaire qu'elles engendrent :

— Anomalies des bras de dynéine externe : notamment gènes DNAI1, DNAI2, DNAH5, TXNDC3, DNAL1, CCDC114, ARMC4, CCDC151, CCDC103

— Anomalies des bras de dynéine externe et interne : notamment gènes DNAAF2 (également nommé KTU), LRRC50 (DNAAF1), DNAAF3, DYX1C1, HEATR2, LRRC6, ZMYND10, SPAG1, C21orf59

— Anomalies du complexe central : notamment gènes RSPH4A, RSPH9, RSPH1, CCDC39 et CCDC40 (association d'une anomalie du complexe central et d'une anomalie des bras de dynéine interne)

— Anomalies multiples ou cils d'ultrastructure normale : notamment gènes RGPR (association DCP et rétinite pigmentaire), gène OFD1 (association DCP et syndrome oro-facio-digital), gène DNAH11 (ultrastructure normale).

1.3 Présentation clinique et paraclinique de la DCP

1.3.1 Aspects cliniques

La prévalence de la DCP est estimée entre 1/15000 et 1/30000 mais certaines estimations sont issues d'études réalisées sur des populations scandinaves et sont assez anciennes [2, 12, 60].

L'atteinte ciliaire dans la DCP entraîne des anomalies de fonctionnement des cellules ciliées du tractus respiratoire dans son ensemble, mais également des trompes utérines et des spermatozoïdes. Dans certaines mutations génétiques, d'autres organes peuvent être atteints dans le cadre de syndromes rares : ainsi, il existe une association de la DCP avec la polykystose rénale, le syndrome oro-facio-digital ou la rétinite pigmentaire [11, 40].

L'atteinte respiratoire basse est liée à un défaut de clairance mucociliaire entraînant un encombrement bronchique, une toux avec expectoration chronique avec un risque de surinfection bronchique, voire d'infection bronchique chronique. Les symptômes peuvent apparaître dès la naissance, sous forme de détresse respiratoire néonatale sans cause apparente, ou plus tardivement. L'atteinte respiratoire

néonatale peut être discrète (tachypnée transitoire) ou nécessiter une ventilation mécanique et a été retrouvée dans certaines études chez plus de 80% des patients [42]. A terme, on constate l'apparition de dilatations de bronches (DDB) et un retentissement fonctionnel respiratoire qui peut aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire chronique. Il semble que l'atteinte prédomine, au moins initialement, sur le lobe moyen et la lingula [24].

L'atteinte respiratoire haute semble fréquente et invalidante. On constate des otites séro-muqueuses et des otites moyennes aiguës répétées, qui peuvent à la longue entraîner des otites moyennes chroniques et un retentissement sur l'audition ; ces atteintes semblent décroître à l'âge adulte [49]. Il existe également une atteinte rhino-sinusienne à type de rhino-sinusite oedémato-purulente et de polypose naso-sinusienne [57]. L'agénésie des sinus, notamment frontaux, est plus fréquente chez ces patients que dans la population générale. Malgré sa fréquence (jusqu'à 80% des patients dans certaines études [45]), il n'existe pas de données dans la littérature sur son impact sur la qualité de vie.

Dans environ 50% des cas, il existe une anomalie de latéralisation des organes (*situs inversus*) et l'on parle alors de syndrome de Kartagener, du nom du médecin ayant le premier décrit l'association *situs inversus*, atteinte sinusienne et dilatations de bronches en 1933 [7].Cette anomalie de latéralisation peut concerner un seul organe (dextrocardie isolée ou malposition intra-abdominale) ou réaliser une inversion totale de la latéralisation des organes (*situs inversus totalis*), et s'associer à des malformations cardiaques plus ou moins complexes [23].

Enfin, la fertilité de ces patients est souvent altérée du fait de l'atteinte ciliaire, qui se manifeste chez les hommes par des anomalies parfois sévères de la spermatogenèse et de la mobilité spermatique, et chez les femmes par des stérilités tubaires et une plus grande tendance aux grossesses extra-utérines [1, 38].

L'existence de corrélations entre anomalie ciliaire ou anomalie génétique et phéno-

type de la DCP est sujette à débat. Ainsi, l'étude de Vallet retrouve une sévérité plus grande mais avec un début plus tardif des manifestations respiratoires dans les DCP avec anomalie du complexe central par rapport aux DCP avec absence des bras de dynéine externe (60 enfants inclus dans une étude rétrospective) mais ces résultats ne sont pas retrouvés dans l'étude de Boon (206 sujets, étude également rétrospective) [10, 61].

1.3.2 Diagnostic de DCP

La mesure du NO nasal, test indolore et peu invasif, est recommandée en dépistage à partir de l'âge de 5 ans chez l'enfant [6], car il a été montré que ce paramètre est considérablement abaissé dans la DCP [34]. Ainsi, dans l'étude de Wodehouse et col., le NO nasal était en moyenne de 65,7 ±36,6 ppm, tandis qu'il était de 759,1 ±145,8 ppm chez les contrôles sains ($p<0,0001$) [66]. Les patients atteints de mucoviscidose présentaient un résultat intermédiaire 448 ±162,6 ppm ($p<0,0001$ par rapport à la DCP). Le résultat peut être exprimé soit en parties par million (ppm), soit en nL/min. Un NO nasal inférieur à 200 nL/min est en général considéré comme anormal mais il n'existe toutefois pas de valeur normale officielle. Les recommandations disponibles ne concernent que la standardisation de la mesure et suggèrent que chaque centre mette au point ses propres normes [4]. Il n'existe par ailleurs pas de recommandation spécifique sur les indications de la mesure chez l'adulte.

Le diagnostic définitif repose sur la présence de signes cliniques évocateurs associée à la mise en évidence de l'anomalie ciliaire en microscopie électronique et/ou de la mutation génétique responsable à l'état homozygote (2 mutations identiques) ou hétérozygote composite (2 mutations différentes situées en trans).

L'anomalie ciliaire peut être mise en évidence en microscopie électronique sur un prélèvement de muqueuse nasale (brossage nasal au niveau du cornet inférieur

sous anesthésie locale pendant une nasofibroscopie souple) ou bronchique (biopsie bronchique pendant une endoscopie souple) ou plus rarement sur un spermogramme. Les recommandations actuelles chez l'enfant admettent qu'il n'existe pas de gold-standard et n'imposent pas d'utiliser préférentiellement le prélèvement nasal ou bronchique. Il semble toutefois que lorsque les anomalies ciliaires sont peu nombreuses, les anomalies nasales et bronchiques soient moins bien corrélées [63]. L'analyse associe une étude de la motilité ciliaire en microscopie optique, avec détermination de la fréquence de battement ciliaire (normale > 10 Hz), et une étude de l'ultrastructure ciliaire en microscopie électronique [6]. L'étude en microscopie électronique permet de différencier les anomalies des bras de dynéine (externe, interne ou les deux) des anomalies du complexe central ou des DCP à cils normaux. Le diagnostic est cependant parfois difficile à poser, ce d'autant plus que les infections et inflammations chroniques des voies aériennes peuvent abraser la muqueuse et rendre le prélèvement inutilisable, mais également provoquer des anomalies ciliaires secondaires [6] ; il nécessite une expertise en microscopie électronique et un matériel accessible dans peu de centres. Ainsi, jusqu'à 30% des prélèvements ne permettent pas de conclure [43].

Plus récemment, des techniques de vidéomicroscopie à haute vitesse sont apparues et semblent pouvoir contribuer à poser le diagnostic dans les cas difficiles [43].En effet le battement ciliaire normal est caractérisé par un mouvement asymétrique permanent et périodique en 3D, avec une onde métachrone. Il est possible d'analyser ce battement à l'aide d'une caméra numérique à haute vitesse (355 images par seconde) et de déterminer d'une part la fréquence du battement par kymographie et à l'aide d'une transformée de Fourrier, et de réaliser d'autre part une analyse cinématique à partir du suivi des extrémités des cils [43]. Le mouvement des cils anormaux peut ainsi être différencié de celui des cils normaux, comme illustré sur la figure 1.2.

La mise en évidence de l'anomalie génétique responsable de la maladie permet non seulement le diagnostic mais également de réaliser un conseil génétique chez le sujet atteint. Il n'existe toutefois à l'heure actuelle pas de kit de recherche de mutations, ce qui engendre des coûts et délais plus importants pour le diagnostic et entraîne une variabilité d'un centre à l'autre dans les possibilités de diagnostic génétique, ce qui explique que la recherche génétique ne soit pas actuellement recommandée en routine [6].

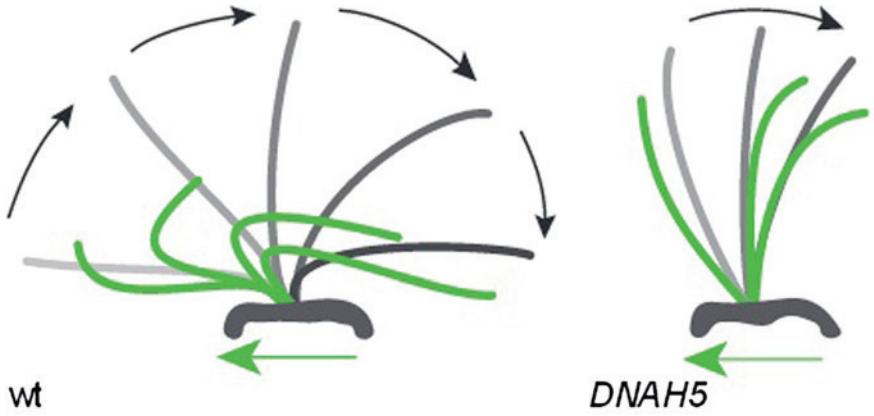


FIGURE 1.2 – **Exemple de mouvement ciliaire normal (gauche) et pathologique (droite) en vidéomicroscopie** D'après [65]

1.4 Etat des connaissances sur la DCP chez l'adulte

L'analyse de la littérature ne retrouve pas d'étude ayant spécifiquement porté sur l'adulte. Toutefois, certaines études rétrospectives ont recruté des adultes et des enfants. Ainsi, l'étude de Noone en 2004 a inclus 78 patients atteints de DCP dont 47 étaient des adultes [42]. 98% présentaient une DDB ; le déclin annuel du VEMS a été évalué à -0,8% mais l'analyse a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte, enfants et adultes. Les auteurs retrouvaient une corrélation franche entre

âge et VEMS et le VEMS moyen à l'âge adulte était à 60% de la valeur prédite. Il existait toutefois une surreprésentation des femmes (31/47), et si les auteurs précisent l'âge médian et les valeurs extrêmes d'âge chez les adultes (19 à 73 ans), ils ne détaillent pas la répartition des adultes au sein de cette fourchette.

De même, dans l'étude de Marthin, 74 patients enfants et adultes ont été inclus sans que la proportion d'adultes ne soit clairement indiquée [36]. Les auteurs parviennent à évaluer la proportion de patients ayant présenté un déclin du VEMS durant le suivi, mais la présentation des données sous forme de graphique global mêlant enfants et adultes semble montrer que la dégradation de la fonction respiratoire peut survenir dès l'enfance et que certains patients adultes ont présenté un gain de VEMS pendant le suivi.

L'étude de Santamaria a porté plus spécifiquement sur l'atteinte radiologique et a montré une corrélation significative entre score radiologique et âge mais la population étudiée, bien que comprenant des adultes, était jeune (âge compris en 4,6 et 27,5 ans) [55]. Cette étude a également montré que, par rapport à la mucoviscidose, l'atteinte radiologique était moins sévère mais prédominait sur les lobes inférieurs et non supérieurs. Ces résultats étaient identiques à ceux de l'étude de Kennedy dans laquelle 29 adultes (âge moyen 42 ans) et 16 enfants (âge moyen 8 ans) avaient été étudiés [24].

Les études prospectives pures sont rares dans la DCP. Citons celle d'Ellerman en 1997, qui a montré que les patients recrutés à l'âge adulte (12 patients) ont une moins bonne fonction que les patients recrutés dans l'enfance (12 patients) mais que la fonction respiratoire est restée stable chez la grande majorité des patients pendant la durée de l'étude [18]. Les auteurs n'ont par ailleurs pas retrouvé de différence dans la prévalence des germes dans l'expectoration entre adultes et enfants. Une étude a comparé la sévérité de l'atteinte respiratoire dans la DCP et la mucoviscidose avec et sans insuffisance pancréatique exocrine et a retrouvé un

déclin annuel du VEMS moins important dans la DCP que dans la mucoviscidose avec insuffisance pancréatique exocrine [15] ; cette étude a inclus des adultes (âge médian 15,9 ans avec une déviation standard de 8,6) mais la proportion d'adultes y est inconnue.

1.5 Position du problème

Comme nous l'avons vu plus haut, il n'existe pas à ce jour d'étude ayant porté uniquement sur la DCP de l'adulte. Les analyses en sous-groupes portent sur de petits effectifs et posent donc un problème de manque de puissance statistique. D'autre part, le regroupement des données concernant sujets enfants et adultes ou bien des données de l'enfance et de la vie adulte pour un même patient ne permet pas d'évaluer avec fiabilité le déclin de la fonction respiratoire à l'âge adulte puisque l'enfance est caractérisée par une croissance pulmonaire donnant lieu à une augmentation "artificielle" de la fonction pulmonaire. D'autre part, il est probable que l'avancée en âge s'accompagne d'une aggravation de l'infection bronchique chronique et que les études groupant adultes et enfants sous-estiment la proportion de patients ayant une ou plusieurs infections bronchiques chroniques.
Afin de pallier ce manque, nous avons donc décidé de réaliser une étude rétrospective en incluant uniquement des patients adultes atteints de DCP et avons étudié l'ensemble des caractéristiques de la maladie à l'âge adulte. Nous avons pour chaque patient calculé le déclin annuel du VEMS et avons essayé de dégager des éléments prédictifs d'une moins bonne fonction respiratoire chez l'adulte atteint de DCP.

Chapitre 2

Matériels et méthodes

2.1 Recrutement des patients

Les patients ont été recrutés au sein des services de pneumologie de l'Hôpital Cochin (APHP, Paris) et du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (Créteil). Les patients inclus présentaient une dyskinésie ciliaire primitive certaine, affirmée sur la présence d'une dilatation des bronches ou de signes bronchiques chroniques avec ou sans situs inversus, associés à des anomalies de la microscopie électronique et/ou à une mutation causale de DCP. Le bilan de diagnostic différentiel visant à éliminer une autre cause de dilatations de bronches a compris :

— Un interrogatoire et un examen clinique minutieux à la recherche d'antécédents infectieux (pneumopathies dans l'enfance, rougeole, coqueluche, varicelle, tuberculose pulmonaire)

— Un test de la sueur et une recherche de mutation du gène CFTR (a minima recherche des 32 mutations les plus fréquentes) pour éliminer une mucoviscidose

— Une numération formule sanguine, un dosage pondéral des immunoglobulines et un dosage des sous classes d'immunoglobulines G pour éliminer un

déficit immunitaire

— Un dosage d'alpha 1 antitrypsine

— Un bilan immunologique comprenant une recherche de facteurs antinucléaires, une recherche de facteur rhumatoïde et/ou d'anticorps anti peptide C citrulliné (CCP)

2.2 Recueil des données

Les données ont été recueillies de façon rétrospective pure en utilisant les éléments du dossier médical de chaque patient. Le dossier de recueil utilisé est présenté dans **l'annexe 6.1**. Le recueil informatique a été pratiqué dans une base de données anonymisée spécifique créée avec le logiciel File Maker Pro® 12 (FileMaker Inc.). Aucun examen supplémentaire n'a été pratiqué dans le but de l'étude.

2.3 Analyse bactériologique

L'ensemble des analyses bactériologiques disponible pour chaque patient a été revu. L'infection bronchique chronique ou colonisation a été définie par l'identification à 3 reprises du même germe dans l'expectoration en moins de 6 mois [48]. La même définition a été appliquée à l'infection chronique sinusienne.

2.4 Calcul du déclin annuel du VEMS

L'ensemble des valeurs de VEMS et les dates correspondantes a été recueilli pour chaque patient. Pour le calcul du déclin annuel, seules les valeurs mesurées après l'âge de 20 ans ont été considérées et le patient a été inclus dans l'analyse uniquement s'il existait au moins 3 valeurs de VEMS disponibles. En nous basant sur l'équation de référence CECA/ERS 93 du déclin annuel du VEMS [44], nous

avons ensuite calculé pour chaque patient la perte annuelle de VEMS en utilisant une équation linéaire.

2.5 Scores radiologiques

2.5.1 Score radiologique pulmonaire

Afin dévaluer la sévérité de l'atteinte pulmonaire en termes de dilatations de bronches au scanner, nous avons utilisé une modification du score de Bhalla [8,51]. Le **tableau 2.1** résume les items utilisés et leur cotation. Les cotations ont été faites sur 6 lobes, la lingula étant considérée comme un lobe à part entière, et sommées pour obtenir un score total. La sévérité de l'atteinte et l'épaississement des parois bronchiques sont jugés par rapport au diamètre du vaisseau attenant à la bronche. Le score minimal théorique est de 0 et le score maximal théorique de 48. Chez les patients ayant un situs inversus, le poumon comprenant le lobe moyen était considéré comme le poumon "droit". Le scanner le plus récent a été utilisé pour réaliser le score.

TABLE 2.1 – **Score de Bhalla modifié.** Le score est calculé pour chacun des 6 lobes, puis un score total est obtenu en sommant les scores des 6 lobes.

Item	**0**	**1**	**2**	**3**
Etendue	Absente	1 segment	2 segments ou plus	
Sévérité	0	1	2-3	$\geqslant 3$
Epaississement	0	0,5	0,5-1	$\geqslant 1$

2.5.2 Score radiologique ORL

Pour l'évaluation de la sévérité de l'atteinte naso-sinusienne radiologique, nous avons utilisé le score de Lund et McKay [33]. Pour chaque sinus à droite et à

gauche (maxillaire, ethmoïdal antérieur, ethmoïdal postérieur, sphénoïdal, frontal), un score de 0 (aucune opacité), 1 (hyperdensité partielle intrasinusienne) ou 2 (comblement total du sinus) est attribué. La perméabilité du complexe ostio-méatal à droite et à gauche est cotée 0 (complexe perméable) ou 2 (complexe non perméable). Le score théorique minimal est de 0 et le score maximal théorique de 24.

2.6 Considérations éthiques

Cette étude a fait l'objet d'une approbation du Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (CEPRO) de la Société de Pneumologie de Langue Française le 07 octobre 2010 (cf. **l'annexe 6.2**). Conformément à la législation, les patients ont été informés par courrier de l'inclusion des données anonymisées les concernant (cf. **l'annexe 6.3**).

2.7 Analyse statistique

Les variables quantitatives sont représentées en médiane et intervalle interquartile. Les comparaisons de variables qualitatives reposent sur des tests exacts de Fisher. Pour les variables quantitatives, les comparaisons reposent sur des tests de Wilcoxon pour des comparaisons de 2 groupes, et sur des tests de Kruskal-Wallis pour des comparaisons de trois groupes (ou plus). La corrélation entre certaines variables (atteinte radiologique et fonctionnelle respiratoire notamment) a été évaluée par des coefficients de corrélation linéaire. Pour l'ensemble des tests, une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative.
L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée avec les logiciels Matlab® R2013a (Mathworks) et PRISM® 6 (GraphPad Software).

Chapitre 3

Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

78 patients adultes (âge compris entre 18 et 77 ans) ont été inclus dans l'étude. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **tableau 3.1**. Les données ont été recueillies en médiane sur 8,1 ans.

Au recueil des données, un patient était décédé à 36 ans d'insuffisance respiratoire terminale après avoir refusé la transplantation pulmonaire et dans un contexte d'intoxication tabagique et cannabinique importante. Une autre patiente était décédée à 39 ans en post transplantation immédiat d'une probable rupture bronchique (décès à 3 mois de la transplantation) ; la transplantation avait été réalisée pour hémoptysies récurrentes. Au total, il existait une insuffisance respiratoire chronique chez 4 patients. Le VEMS était inférieur à 30% chez 2 patients, compris entre 30 et 50% chez 12 patients, entre 50 et 80% chez 36 patients et supérieur à 80% chez 28 patients. La pression artérielle systolique avait été mesurée en échographie cardiaque chez 29 patients, avec une médiane à 30 mmHg (IQR = 10,3). Elle était supérieure à 35 mmHg chez 8 patients mais il n'avait jamais été retrouvé d'hypertension pulmonaire (HTP) en cathétérisme cardiaque droit lorsqu'il avait

été réalisé et aucun patient n'avait reçu de traitement spécifique de l'HTP.
Deux patientes avaient au moins un antécédent d'hémoptysie sévère, dont l'une avait été traitée par pneumonectomie puis transplantation pulmonaire et l'autre par embolisation artérielle bronchique.
L'âge au diagnostic définitif de DCP était significativement plus bas chez les patients ayant un situs inversus (âge médian 6 ans versus 16 ans sans situs, p=0.0075).
On note un délai important entre le début des symptômes et le diagnostic puisque 69% des patients avaient eu leurs premiers symptômes avant l'âge de 3 ans. Seuls 18 patients (23%) rapportaient une détresse respiratoire néonatale. Malgré le début précoce de l'atteinte respiratoire, le niveau de dyspnée restait en général modéré à l'âge adulte avec 78% de patients en classe MMRC (Modified Medical Research Council) 0 ou 1.
Il existait une consanguinité chez 17 patients. Par ailleurs, 17 patients (différents des patients précédents) avaient un antécédent familial de DCP. Trois patients avaient une rétinite pigmentaire, dont 2 frères ; le troisième patient avait un frère atteint de DCP mais qui n'avait pas de rétinite pigmentaire au moment de l'étude.

3.2 Données de microscopie électronique

Les données de microscopie électronique étaient disponibles chez 56 patients. Les patients n'ayant pas eu de microscopie électronique avaient tous un situs inversus ou une mutation causale de DCP à l'état homozygote ou hétérozygote composite.
Les résultats sont résumés dans le tableau **tableau 3.2**. Les anomalies les plus fréquentes étaient celles touchant les bras de dynéine. Les 3 patients avec une microscopie électronique normale avaient un situs inversus.

TABLE 3.1 – **Caractéristiques des patients**. IQR = Intervalle interquartile

Variable	**Tous (n=78)**	**Hommes (n=46)**	**Femmes (n=32)**
Age, années : médiane (IQR)	34,8 (18,6)	37,5 (41)	41,5 (37,5)
Années de suivi, années : médiane (IQR)	8,1 (8,9)	7,8 (8,5)	9,0 (9,6)
Age au diagnostic, années : médiane (IQR)	10 (19,8)	10 (20,5)	11,5 (21,4)
Sans situs inversus	16 (19,5)	14 (18)	18 (22,2)
Avec situs inversus	6 (17,4)	6 (14,4)	7 (19,7)
Origine géographique, n			
Antilles/Afrique sub-saharienne	3	2	1
Turquie	3	2	1
Asie	3	1	2
Maghreb/Egypte	19	13	6
Europe	48	28	20
Amérique du Sud	2	0	2
Consanguinité, n	17	8	9
Toux chronique, n	74	42	32
Dyspnée (échelle MMRC), n			
MMRC 0	33	27	6
MMRC 1	28	11	17
MMRC 2	11	5	6
MMRC 3	6	3	3
MMRC 4	0	0	0
Premiers symptômes respiratoires			
médiane(IQR), mois	4 (3)	6 (1,4)	3 (6,5)
<3 ans, n	54	33	21
⩾3 ans, n	24	13	11
Détresse respiratoire néonatale, n	18	11	7
Hémoptysie sévère, n	2	0	2
ABPA, n	2	1	1
Situs inversus, n	37	21	16
Polykystose rénale, n	2	1	0
Rétinite pigmentaire, n	3	3	0
Retard psychomoteur, n	3	2	1
Polydactylie, n	1	1	0
Tabagisme, n	17	10	7

TABLE 3.2 – Anomalies ciliaires en microscopie électronique

Ultrastructure	Tous, n	Hommes, n	Femmes, n
Normale	3	1	2
Bras de dynéine interne (BDI)	3	3	0
Bras de dynéine externe (BDE)	13	5	8
Absence de BDE et BDI	14	9	5
Complexe central	14	11	3
Anomalies multiples	9	7	2

3.3 Analyse génétique

L'analyse génétique était disponible chez 32 patients mais une mutation avait été identifiée chez seulement 21 d'entre eux (27% de la cohorte). Les mutations retrouvées, résumées dans le tableau **tableau 3.3** étaient concordantes pour chaque patient avec les anomalies ultrastructurales lorsque celles-ci avaient été recherchées. Nous avons regroupé certaines mutations identifiées en deux grands groupes :

— Groupe 1 = Mutations donnant des anomalies des bras de dynéine : DNAI1, DNAI2, DNAH5, DNAAF2, LLRC50

— Groupe 2 = Mutations donnant des anomalies du complexe central : RSPH4A, RSPH9, RSPH1, CCDC39

Ce sont ces groupes que nous avons par la suite utilisés pour étudier les corrélations entre génotype et phénotype. Une consultation de conseil génétique n'avait été réalisée que chez 15 patients sur 78.

3.4 Germes retrouvés dans l'expectoration

3.4.1 Primo-infections

L'analyse microbiologique des expectorations (cf. **tableau 3.4** et **figure 3.1**) a retrouvé une grande variété de germes mais une nette prédominance en fréquence

Table 3.3 – Anomalies génétiques retrouvées

Mutation génétique		Nombre de patients
Aucune		11
Bras de dynéine externe	DNAI1	4
	DNAI2	1
	DNAH5	1
Deux bras de dynéine	DNAAF2	1
	LLRC50	3
Complexe central	RSPH4A	2
	RSPH9	2
	RSPH1	2
Complexe central+bras de dynéine interne	CCDC39	1
Anomalies multiples	RGPR	4

d'*Haemophilus influenzae* et de *Streptococcus pneumoniae*. Il est à noter toutefois que la fréquence des examens est très variable d'un patient à l'autre et que quelques patients n'avaient jamais eu d'examen microbiologique des expectorations (du fait d'un manque de compliance au suivi ou de l'absence d'expectoration possible). Par ailleurs, il n'a jamais été identifié de *Burkholderia cepacia* ni de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).
Les deux mycobactéries atypiques identifiées étaient *M. avium* et *M. gordonae*.

3.4.2 Colonisations bronchiques

Les germes retrouvés sous forme d'infection chronique, ou colonisation, suivaient le même ordre de fréquence que pour les primo-infections (cf. **tableau 3.5** et **figure 3.2**). Toutefois, si pour *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae* la proportion de patients colonisés par rapport aux patients primo-infectés était importante (68% et 58% respectivement), pour les autres germes il existait une discordance entre le nombre de patients primo-infectés et le nombre de patients colonisés dans l'expectoration.

TABLE 3.4 – **Bactéries identifiées dans l'expectoration**. SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Bactérie	**Patients, n (%)**
Pseudomonas aeruginosa	34(44)
SASM	20 (26)
SARM	0 (0)
Stenotrophomonas maltophilia	2 (2,6)
Burkholderia cepacia	0 (0)
Steptococcus pneumoniae	38 (49)
Moraxella catarrhalis	3 (3,8)
Haemophilus influenzae	55 (71)
Autres	23 (29)
Mycobactéries atypiques	2 (2,6)

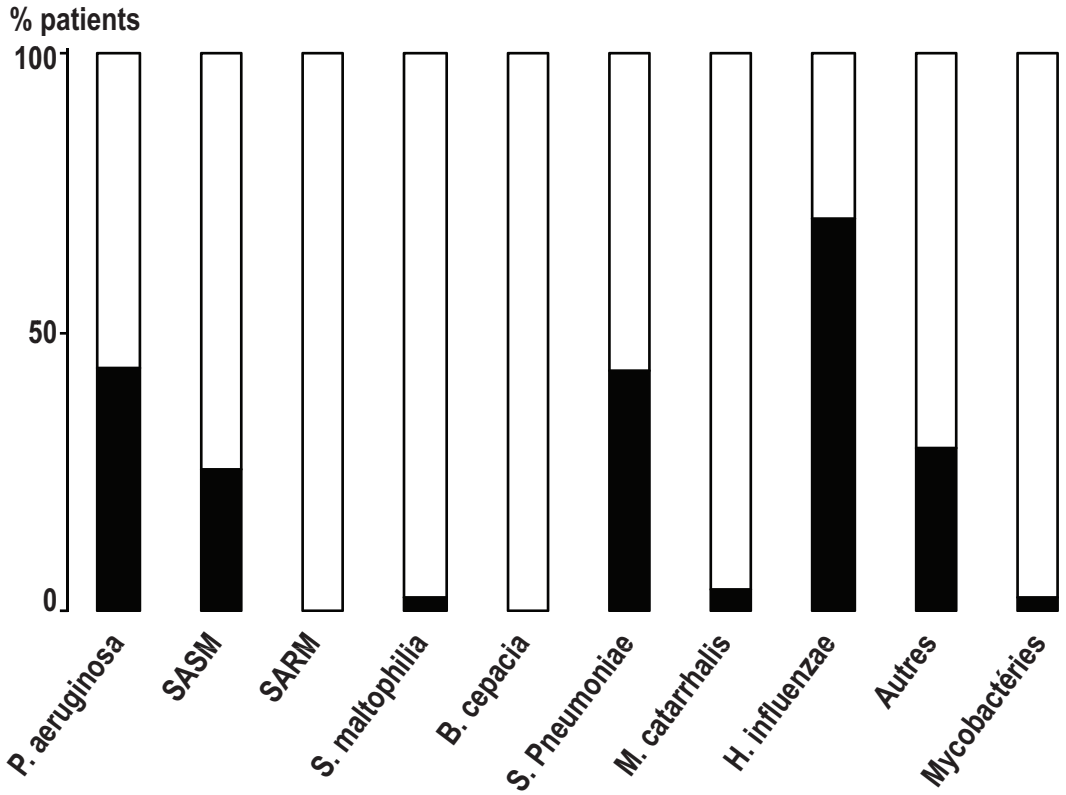


FIGURE 3.1 – **Primo-infections bactériennes dans l'expectoration.** Pour chaque germe, la proportion de patients colonisés (noir) et non colonisés (blanc) a été représentée. SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Il existait une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* chez 23 patients. L'âge médian à la première identification était de 32.5 ans (IQR 25.8) et celui de la colonisation de 39 ans (IQR 27.7). Ces âges n'étaient pas significativement différents selon le sexe, et le temps médian d'acquisition de la colonisation était de 1.2 ans (IQR 1.5) mais était supérieur à 4 ans chez 4 patients ayant eu un protocole d'éradication du *Pseudomonas* efficace.

TABLE 3.5 – **Colonisation bactérienne bronchique**. SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Bactérie	**Patients, n (%)**
Pseudomonas aeruginosa	23(27)
SASM	7 (9)
SARM	0 (0)
Stenotrophomonas maltophilia	2 (2,6)
Burkholderia cepacia	0 (0)
Steptococcus pneumoniae	10 (13)
Moraxella catarrhalis	0 (0)
Haemophilus influenzae	32 (41)
Autres	3 (3,8)
M. avium	1 (1,3)

3.5 Atteinte fonctionnelle

3.5.1 Données fonctionnelles en fin d'étude

L'étude des dernières données fonctionnelles disponibles pour chaque patient a permis de mettre en évidence des valeurs de VEMS et de capacité vitale forcée significativement moins bonnes chez les femmes que chez les hommes ; en revanche, il n'y avait pas de différence sur la capacité vitale lente, le degré d'obstruction bronchique et la distension thoracique (cf. **tableau 3.6** et **figure 3.3**).

Les patients ayant une colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* (20 pa-

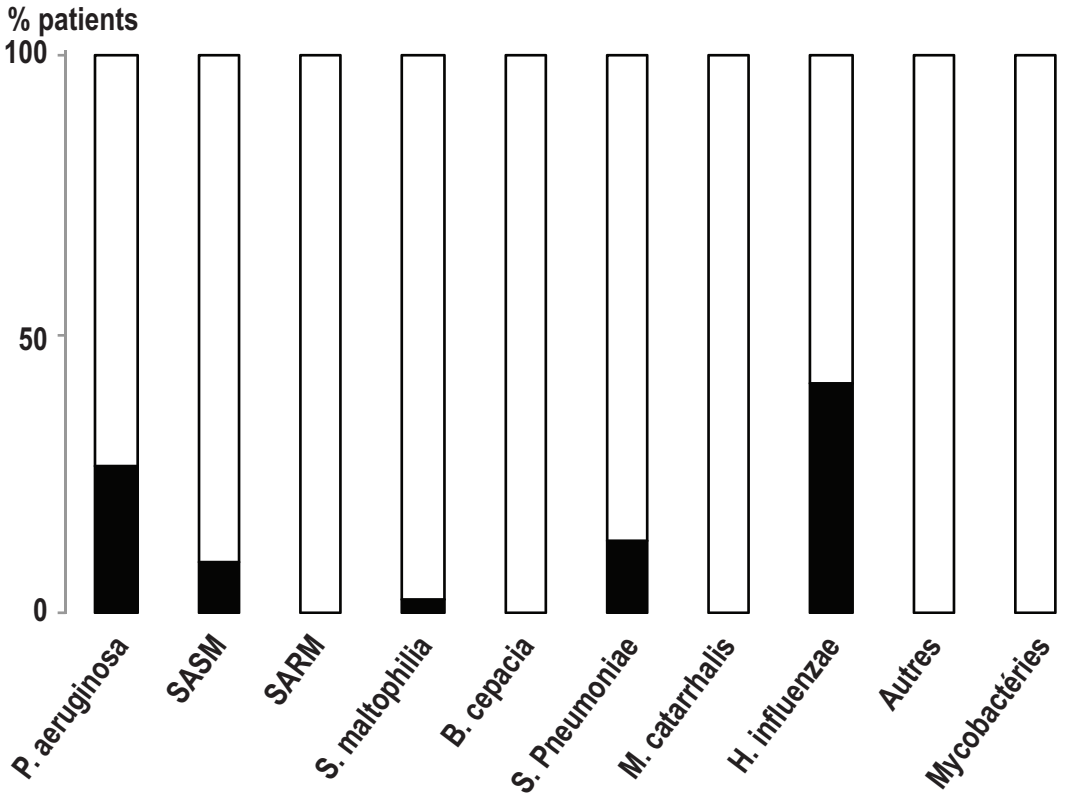


FIGURE 3.2 – **Colonisations bactériennes dans l'expectoration.** Pour chaque germe, la proportion de patients colonisés (noir) et non colonisés (blanc) a été représentée. SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

tients sur 21 inclus dans l'analyse) avaient un VEMS médian en fin de recueil des données significativement plus bas par rapport aux patients non colonisés (60,5% de la prédite vs. 75,5%, p=0,0422, cf. **figure 3.4**).

Il existait une corrélation significative entre l'âge et le VEMS en fin d'étude (cf. **figure 3.5**). En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le VEMS et l'âge au diagnostic (coefficient de corrélation de Spearman r=0.008, p=0.94) ou la présence d'un situs inversus (p=0,6).

De même, nous n'avons pas mis en évidence de différence de VEMS entre les différents groupes de mutations génétiques (p=0,7 pour les mutations du groupe 1 vs. groupe 2, cf. *supra*) ou entre les groupes d'anomalies structurales (p=0.9 pour les anomalies des bras de dynéine vs. les anomalies du complexe central).

TABLE 3.6 – **Données fonctionnelles en fin de suivi**. Les données sont présentées en médiane (IQR). * : p<0.05 entre hommes et femmes.

Variable	**Tous**	**Hommes**	**Femmes**
VEMS ,%prédite	70,5 (35)	77,5 (33)	60 (26) *
VEMS, L	2,32 (1,79)	3,19 (1,49)	1,64 (0,65) *
CVF, %prédite	87 (32)	93 (29)	76 (28) *
CVF, L	3,47 (2,36)	4,46 (1,4)	2,22 (1,08) *
CVL, %th	88 (28)	88 (23,5)	82 (32,5)
CVL, L	3,63 (1,87)	4,57 (1,325)	2,51 (1,01) *
CPT, %th	103 (20,5)	103 (16,75)	104 (22,25)
CPT, L	6,05 (2,06)	6,93 (1,55)	4,95 (1,08) *
VEMS/CV, %	71 (19,28)	70 (18)	72 (25,45)

3.5.2 Déclin annuel du VEMS

Les modalités de calcul du déclin du VEMS ont été décrites dans la section Matériels et Méthodes. 62 patients ont pu être inclus dans l'analyse.

La **figure 3.6** présente les données brutes d'évolution du VEMS à partir de l'âge de 20 ans, puis l'aspect des courbes de décroissance calculées pour ces mêmes pa-

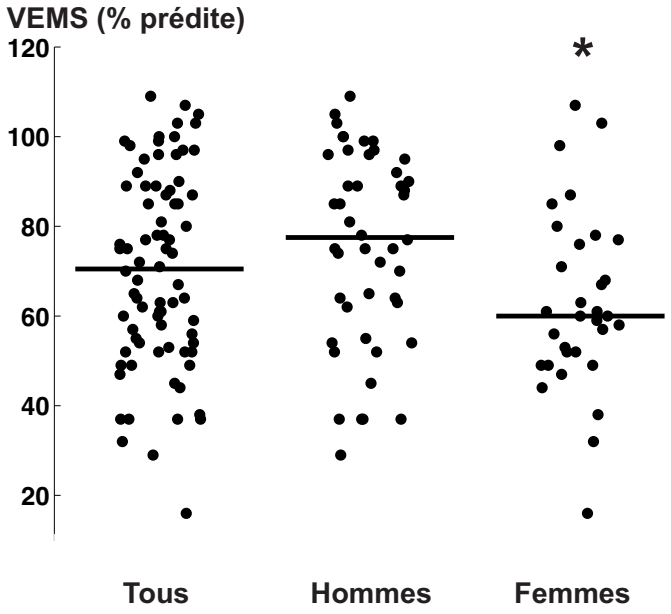


FIGURE 3.3 – **VEMS selon le sexe**. Pour chaque patient, le dernier VEMS disponible a été utilisé pour le calcul. Chaque point représente un patient. Le VEMS était significativement plus bas chez les femmes (médiane 60% versus 77.5%, p<0,05).

tients. On constate sur les données brutes une variabilité parfois importante du VEMS, liée d'une part à la variabilité intrinsèque de la mesure, mais également aux conditions de mesure du VEMS : spirométrie en consultation versus en service dédié, réalisation d'un test de réversibilité aux bêta-2-mimétiques, patient en exacerbation ou en état stable.

La médiane de décroissance annuelle du VEMS était de -11mL (IQR = 62,3). Le déclin était significativement plus important chez les femmes que chez les hommes (médiane -28,3 mL/an, IQR 43,4 chez les femmes versus -3,8 mL/an, IQR 85,7, p=0,01). La différence de décroissance entre les patients colonisés et non colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* n'était pas statistiquement significative (-22 mL/an pour les malades colonisés vs. -9 mL/an pour les malades non colonisés, p=0,14). Nous n'avons pas mis en évidence d'accélération du déclin du VEMS après l'acquisition du Pseudomonas (-21 mL/avant colonisation vs. -24 mL/an après colonisation,

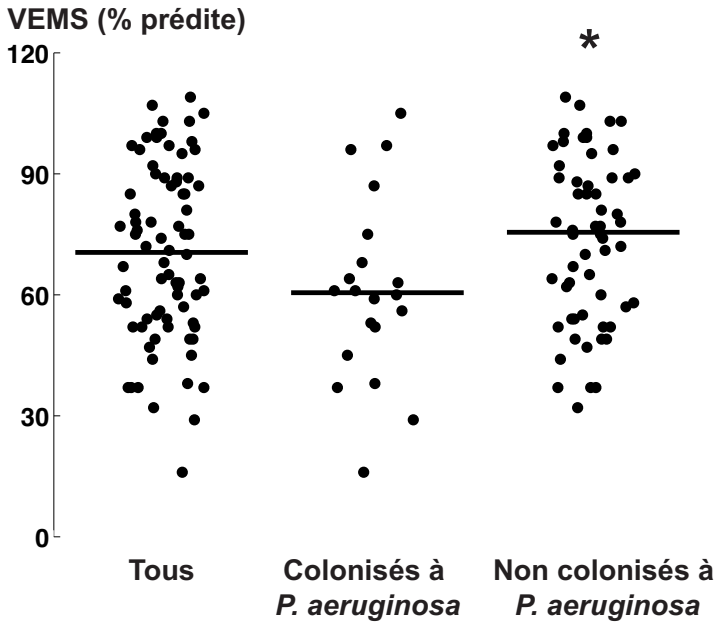


FIGURE 3.4 – **VEMS selon la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*.** Pour chaque patient, le dernier VEMS disponible a été utilisé pour le calcul. Chaque point représente un patient. Le VEMS était significativement plus bas chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* (médiane 60,5% de la prédite vs. 75,5%, p=0,0422)

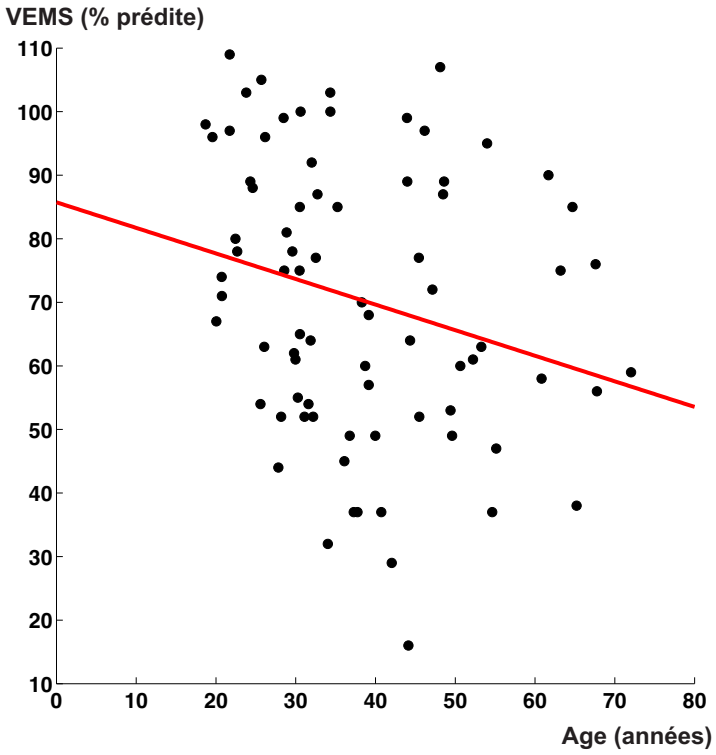


FIGURE 3.5 – **Corrélation entre le VEMS et l'âge.** Pour chaque patient, l'âge et le VEMS en fin d'étude ont été considérés. Chaque point représente un patient ; coefficient de corrélation linéaire : r=–0,2463, p = 0.0297

p=0,81), mais en raison du faible nombre de patients colonisés, de la précocité de la colonisation chez certains et du faible nombre de mesures de VEMS disponibles enfin, nous n'avons pu inclure que 12 patients dans ce calcul.

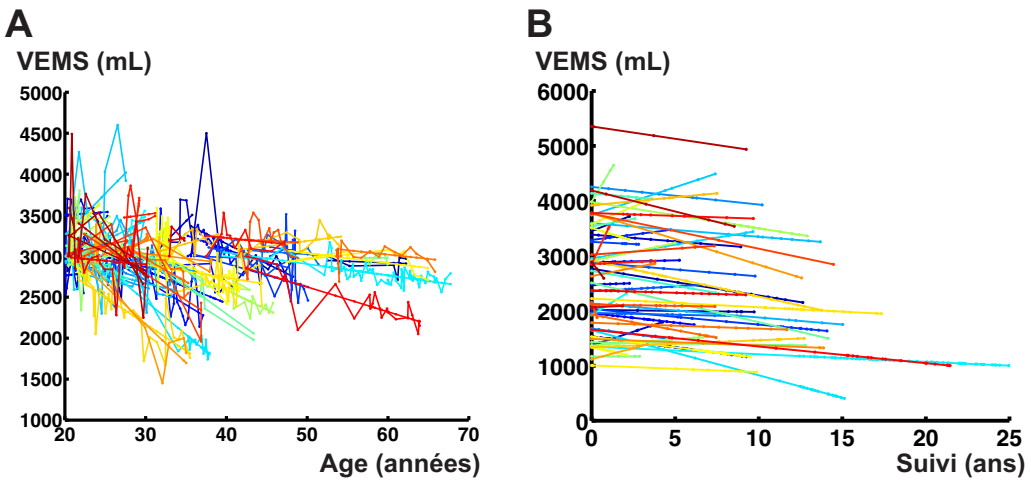


FIGURE 3.6 – **Décroissance du VEMS au fil du temps.** Pour chaque patient, l'ensemble des mesures de VEMS après l'âge de 20 ans ont été recueillies. Les données brutes d'évolution du VEMS sont représentées selon l'âge (A) puis selon la pente de décroissance calculée selon le nombre d'années de suivi (B). Chaque courbe représente un patient. Médiane = -11 mL.

3.6 Atteinte radiologique pulmonaire

L'imagerie thoracique était disponible pour 64 patients. L'analyse a été faite sur le scanner le plus récent disponible pour chaque patient. L'utilisation d'un score réalisé pour chaque lobe a permis de mettre en évidence une nette prédominance des anomalies dans les lobes inférieurs et moyen (cf. **tableau 3.7**). Ces données sont cohérentes avec celles des études précédentes ayant évalué l'atteinte scannographique dans la DCP.

D'autre part, il existait une corrélation statistiquement significative (coefficient de corrélation linéaire de Spearman : r=-0.46, p=1,3.10^{-4}) entre le score total radiologique au dernier scanner disponible et le VEMS en fin d'étude, comme le montre

la **figure 3.7**.

TABLE 3.7 – **Distribution lobaire des anomalies radiologiques**, en % de la cohorte. * : p<0.0001 vs. lobe supérieur droit. $: p<0.0001 vs. lobe inférieur droit. LSD : lobe supérieur droit ; LM : lobe moyen ; LID : lobe inférieur droit ; LIG : lobe inférieur gauche.

Variable	LSD	LM	LID	Culmen	Lingula	LIG
Extension des DDB	71,9**$**	78,1	89,1	65,6**$,***	65,6**$,***	93,8
Sévérité des DDB	73,4	79,7	90,6	65,6**$,***	67,2**$,***	93,8
Epaississement des parois	50**$,***	67,2	79,7	48,4**$,***	48,4**$,***	78,1

3.7 Traitements

3.7.1 Antibiothérapie et traitements immunomodulateurs

Il ne nous a pas été possible de connaître le nombre exact de cures d'antibiothérapie orales par patient et par an car les patients recevaient souvent des cures prescrites par leur médecin traitant ou bien disposaient d'un traitement antibiotique de secours à la maison et n'étaient pas toujours capables de rapporter de façon fiable le nombre d'utilisation depuis la dernière consultation.

39 malades ont eu des antibiotiques intraveineux, mais seulement 32 pour le traitement d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou à *Stenotrophomonas maltophilia*. Les autres patients ont reçu une céphalosporine de troisième génération type ceftriaxone. Pour le traitement du *Pseudomonas aeruginosa* ou du *Stenotrophomonas maltophilia*, 11 patients n'ont eu qu'une seule cure, et pour les 21 patients ayant eu plus d'une cure, le nombre médian de cure par an était de 1 (IQR = 1,13), avec une durée de traitement en général de 2 semaines et de 3 semaines au maximum. Au total, on retrouvait 153 cures d'antibiotiques réparties ainsi :

— Céphalosporine +/- autre antibiotique : 84 cures

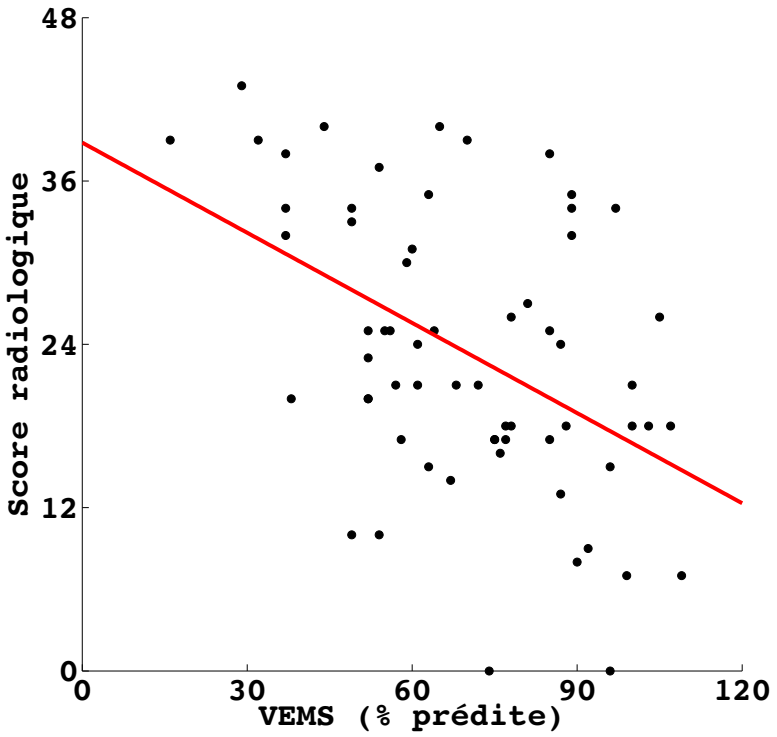


FIGURE 3.7 – **Corrélation entre le VEMS et le score scannographique.** Pour chaque patient, le dernier scanner disponible et le VEMS en fin d'étude ont été considérés. Chaque point représente un patient ; coefficient de corrélation linéaire : r=-0.46, p=1,3.10^{-4}

— Carbapeneme +/- autre antibiotique : 7 cures
— Ciprofloxacine +/- aminoside ou antibiotique inhalé : 62 cures dont 43 cures de ciprofloxacine en monothérapie

Le *Stenotrophomonas* (2 patients) n'a jamais été éradiqué.

Il y avait eu au total 11 tentatives d'éradication de *Pseudomonas* ayant compris des antibiotiques inhalés suivant les recommandations en vigueur pour la mucoviscidose [17]. Le *Pseudomonas* a été éradiqué initialement avec succès chez 9 malades : spontanément chez 4 malades et après traitement pour les autres :

— Ticarcilline/tobramycine (1 cure pour 1 patiente),
— Ciprofloxacine/tobramycine inhalée (2 cures pour une patiente, 1 cure pour 1 patient),
— Ceftazidime/tobramycine inhalée (1 cure pour un patient)
— Traitement inconnu (1 patiente, colonisée 3 ans plus tard)

L'antibiothérapie continue alternée avait été utilisée chez 24% des patients (19 patients, 13 hommes et 6 femmes), avec une introduction dans l'enfance chez tous ces patients sauf 2. Elle avait pu être stoppée à l'âge adulte chez 63% d'entre eux, souvent remplacée par de l'azithromycine au long cours et/ou des antibiotiques inhalés.

L'antibiothérapie inhalée était utilisée chez 21 patients avec 11 patients sous colimycine seule, 7 patients sous tobramycine seule et 3 patients sous alternance colimycine/tobramycine.

Au total, 25 patients (32%) recevaient ou avaient reçu de l'azithromycine au long cours.

3.7.2 Traitements de l'insuffisance respiratoire

Les traitements de supports de l'insuffisance respiratoire chronique étaient rares, avec 4 patients sous oxygénothérapie de longue durée et 3 patients sous

ventilation non invasive (ayant tous les trois également de l'oxygène).
Une seule patiente avait été transplantée pour hémoptysie, avec un décès précoce en post transplantation de complication mécanique (rupture bronchique hémorragique). Un patient aurait relevé de la transplantation mais l'avait refusé et était décédé, et un patient est actuellement en cours d'inscription.

3.7.3 Autres traitements

21 patients avaient subi au moins une chirurgie pour DDB dans l'enfance, mais aucun pour hémoptysie (ni dans l'enfance ni à l'âge adulte). Une seule patiente avait présenté une hémoptysie ayant nécessité le recours à l'embolisation artérielle bronchique.

3.8 Atteinte ORL

3.8.1 Atteinte clinique

Les données de l'examen ORL étaient disponibles chez tous les patients au moins une fois. 74 d'entre eux (94,8%) avaient une rhinosinusite oedémato-purulente et 44 (56,4%) avaient une polypose nasosinusienne. En revanche, il ne nous a pas été possible d'établir avec fiabilité un état de la colonisation bactérienne ORL en raison du faible nombre de patients ayant un prélèvement systématique disponible.
La chirurgie des sinus était très fréquente, 52,6% des patients ayant eu au moins une intervention.
55,1% des patients avaient au moins un antécédent d'otite séromuqueuse et 16% des patients avaient eu au moins une pose d'aérateurs transtympaniques dans l'enfance. Seuls 3 patients avaient eu une chirurgie pour otite moyenne chronique et 7 patients avaient un appareillage (uni ou bilatéral) pour hypoacousie à l'âge adulte.

40% des patients avaient eu au moins une otite moyenne aiguë, en général dans l'enfance mais sous réserve de données recueillies essentiellement à l'interrogatoire des patients. L'atteinte de l'oreille semblait moins fréquente à l'âge adulte mais il persistait tout de même 28,2% de patients avec un examen du tympan anormal (otite chronique avec ou sans otorrhée).

3.8.2 Atteinte radiologique

L'imagerie des sinus par scanner était disponible chez 50 patients avec un score médian de Lund et McKay de 15/24 (IQR=9). Il n'y avait pas de sinus atteint de façon prédominante.

Il existait une hypoplasie ou une agénésie des sinus chez 12 patients, dont 2 avaient une hypoplasie des sinus sphénoïdaux seuls, 2 une hypoplasie des sinus sphénoïdaux et frontaux, et 8 une hypoplasie des sinus frontaux.

3.9 Fertilité

Parmi les 46 hommes inclus dans l'étude, 18 avaient eu des enfants, dont 7 par procréation médicalement assistée (PMA) de type ICSI (intracytoplasmic sperm injection) et 11 n'avaient pas eu recours à la PMA. Au total, 13 patients avaient une stérilité avérée sur le spermogramme mais 4 n'avaient pas eu de succès de PMA. Enfin, ce paramètre était inconnu chez 22 patients qui n'avaient pas eu d'exploration, en général car ils n'avaient pas (encore) souhaité avoir d'enfants. Notons que chez un patient le diagnostic de DCP avait été porté initialement sur le spermogramme réalisé pour troubles de la fertilité.

Sur les 32 femmes de l'étude, 15 avaient eu des enfants, dont 4 en ayant recours à la PMA. 5 patientes avaient une stérilité avérée par des explorations, et ce paramètre n'était pas connu chez 12 femmes, pour les mêmes raisons que chez les hommes.

Aucune patiente n'avait d'antécédent de grossesse extra-utérine.

En résumé dans notre cohorte, 11 hommes et 11 femmes, soit 22 patients ont eu des enfants spontanément, soit 28%. Il faut toutefois souligner que l'absence de tentative de parentalité d'un grand nombre de patients rend impossible l'évaluation de la fertilité spontanée réelle de ces patients.

Chapitre 4

Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première à avoir inclus uniquement des patients adultes atteints de DCP. Les patients atteints de DCP présentent un déclin en général faible de leur fonction respiratoire, plus accéléré chez les femmes, mais avec un écart type important révélant la possibilité d'une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique pour quelques malades. La maladie semble également plus sévère chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, qui représentent 28% des patients à l'âge adulte. Le niveau de fonction respiratoire est corrélé à l'atteinte radiologique et à l'âge. Il existe souvent un retard au diagnostic, même en présence d'un situs inversus ou d'une détresse respiratoire néonatale. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélations entre phénotype clinique et microscopie ou anomalie génétique. Enfin, nous avons montré que l'atteinte ORL persiste à l'âge adulte mais plutôt sur un mode sinusien qu'otologique.

4.0.1 Diagnostic et caractéristiques

Les patients inclus dans notre étude présentaient majoritairement une atteinte d'un ou des bras de dynéine, ce qui correspond aux données des autres études [42, 55, 61] et permet d'envisager la réalisation de corrélations entre le phénotype

microscopique et la génétique.

Nous avons également mis en évidence un retard certain au diagnostic, surtout chez les patients n'ayant pas de situs inversus ; en effet, malgré un début souvent précoce des symptômes (avant 3 ans), l'âge médian au diagnostic était de 6 ans avec situs inversus et de 16 sans situs inversus. Ainsi, l'existence d'un antécédent de détresse respiratoire néonatale n'est pas un élément favorisant un diagnostic précoce, probablement en raison des multiples étiologies possibles d'une détresse respiratoire néonatale et de la rareté (au moins dans l'esprit des pédiatres) de la DCP. Enfin, il faut souligner que cet antécédent a été recueilli en général à l'interrogatoire des patients et que son incidence dans notre étude peut donc avoir été sous-estimée.

Le débit de NO nasal médian était très faible (11,6 nL/min) et en général inférieur à 100 nL/min, mais 3 patients avaient un NO nasal supérieur à 200 nL/min, recontrôlé au moins une fois. Ainsi, la suspicion de DCP doit reposer avant tout sur la clinique, et même si la mesure du NO est d'une grande aide, la DCP ne devrait à notre sens pas être exclue sur la seule valeur du NO nasal si les symptômes sont très évocateurs. L'étude de Wodehouse a montré que le NO nasal était significativement plus bas chez les patients DCP que les chez les patients mucoviscidosiques mais chez les patients DCP ayant le NO le plus élevé, on peut tout à fait se retrouver dans une zone de chevauchement avec la mucoviscidose, et à nouveau la clinique et la recherche d'une mutation de CFTR seront des éléments clés [66]. Il importe de privilégier les mesures dans des laboratoires habitués à les pratiquer afin d'en diminuer la variabilité, ce d'autant que, comme nous l'avons vu dans l'introduction, il n'existe pas de limite officielle du NO nasal chez l'adulte sain [26]. Certaines données indiquaient que le NO nasal était plus élevé chez les patients ayant une anomalie du complexe central, mais nos données ne permettent pas de le confirmer dans cette étude [61]. En effet, sur les 3 patients précités, 2 avaient une anomalie

des bras de dynéine externe.

4.0.2 Atteinte radiologique

Notre étude a mis en évidence une atteinte préférentielle des lobes inférieurs et de la lingula, suivant en cela les données obtenues par Kennedy et col [24]. Ceci peut être mis en comparaison avec l'atteinte radiologique de la mucoviscidose, qui prédomine au contraire dans les lobes supérieurs, au moins aux stades précoces de la maladie [31]

D'autre part, alors que nous n'avons pas utilisé le même score radiologique que d'autres études, notre étude confirme l'existence d'une corrélation significative entre le score radiologique total et le VEMS [24, 46, 55]. Ces données n'ont pas été retrouvées dans toutes les études [15, 21].

4.0.3 Corrélations entre microscopie électronique ou génotype et phénotype

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence des corrélations entre le phénotype clinique et l'anomalie génétique en cause ou l'anomalie microscopique correspondante. Ceci peut s'expliquer soit par le trop faible nombre de patients inclus dans nos corrélations, soit par la présence exclusive d'adultes, qui pourrait indiquer un nivellement de ces différences au cours de la vie, soit enfin par des critères de comparaison différents utilisés par rapport aux autres études. Il faut toutefois noter que les études à ce sujet sont discordantes puisque l'étude de Vallet retrouvait une sévérité plus grande mais avec un début plus tardif des manifestations respiratoires dans les DCP avec anomalie du complexe central par rapport aux DCP avec absence des bras de dynéine externe (60 enfants inclus) et que Knowles retrouvait un phénotype moins sévère en cas de mutation RSPH1 [27,61].

Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans l'étude d'Ellerman ni dans celle de Boon (206 sujets) [10, 18].

4.0.4 Microbiologie

Le nombre d'examens annuels et total était très variable d'un patient à l'autre, reflétant d'une part bien sûr une adaptation légitime de la prise en charge à la sévérité de la maladie, mais probablement d'autre part l'absence de consensus concernant la prise en charge de ces malades et l'absence de demande d'un certain nombre d'entre eux, qui, ayant une fonction respiratoire stable et des symptômes peu invalidants, ne souhaitent pas consacrer un temps excessif aux soins. Le consensus européen chez l'enfant ne stipule en effet que la nécessité de pratiquer des examens microbiologiques réguliers sans imposer de rythme [6].

Les données de bactériologie standard de notre étude étaient cohérentes avec celles d'autres études ayant porté sur des populations mixtes enfants/adultes, avec une prédominance de *Streptococcus pneumonie* et d'*Haemophilus influenzae* ; nous avons toutefois retrouvé une proportion moins importante de patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* que dans l'étude de Noone et col., alors même que l'âge médian dans cette étude était plus faible que dans la nôtre (23,9 ans contre 34,8 dans notre étude) [42]. Cela pourrait s'expliquer par une meilleure prise en charge globale pédiatrique de la maladie puisque l'âge médian de primo-infection était supérieur à 30 ans dans notre étude. On peut mettre cela en parallèle avec la surveillance microbiologique chez les patients atteints de mucoviscidose où, à l'âge adulte, moins de 80% des patients sont colonisés à *Pseudomonas* [13, 64]. En revanche, seuls 5 malades avaient eu une tentative d'éradication du *Pseudomonas* et le délai médian entre primo-infection et colonisation était faible (1,2 ans), ce qui pose la question de la nécessité d'un traitement plus agressif de la primo-infection. De façon intéressante, nous n'avons jamais mis en évidence de colonisation à *Bur-*

kholderia cepacia ou à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Si cet élément était confirmé par d'autres études, il pourrait rentrer en ligne de compte dans le raisonnement diagnostic dans les cas difficiles et faire baisser la probabilité de DCP en cas de colonisation à l'un ou l'autre germe.
Enfin, contrairement à Noone et col., nous avons très rarement trouvé des mycobactéries non tuberculeuses alors même qu'elles étaient recherchées en routine chez un grand nombre de patients.

4.0.5 Gravité de l'atteinte respiratoire

Si le niveau de dyspnée restait en général faible à l'âge adulte et n'était pas plus élevé chez les femmes, celles-ci avaient une fonction respiratoire significativement moins bonne à l'âge adulte que les hommes. Chez les femmes, le déclin annuel du VEMS était significativement plus important. Nous avons mis en évidence une corrélation entre l'âge et le VEMS, mais ceci n'expliquait pas dans notre étude la différence de sévérité car l'âge n'était pas significativement différent entre les hommes et les femmes. De même, il n'y avait pas significativement plus de femmes chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* (12 femmes pour 8 hommes). Cette différence de sévérité selon le sexe avait déjà été mise en évidence chez de jeunes patients atteints de mucoviscidose [16, 28].
Le déclin annuel du VEMS, sous réserve qu'il s'agissait d'une valeur calculée, était faible dans notre étude (-11 mL) mais il existait tout de même 18% de patients avec un VEMS à l'âge adulte inférieur à 50% de la valeur prédite. Dans une cohorte rétrospective de patients ayant des dilatations de bronches (DDB), le déclin annuel du VEMS avait pu être évalué chez 21 patients non fumeurs à 54 mL (+/- 89 mL) par an [41]. Dans cette étude, 35% des patients avaient une DDB post infectieuse et 4,1% une étiologie génétique sans précision sur la maladie en cause. L'âge moyen était de 57,2 ans mais l'âge de début des symptômes était d'environ

38 ans, donc bien plus tardif que chez nos patients. Enfin, cette étude a porté sur des patients ayant consulté entre 1985 et 1993, où la prise en charge était moins optimale qu'actuellement. Ces données sont toutefois comparables à celles d'une autre étude de 2007 ayant également porté sur des patients adultes atteints de DDB non mucoviscidosiques dans laquelle le déclin annuel médian du VEMS était de -52,5 mL chez des patients d'un âge moyen de 69,9 ans. Le déclin était cependant accéléré en cas de colonisation à *Pseudomonas* mais l'effet du sexe sur le déclin du VEMS n'a pas été étudié [37].

Les données sur le déclin de la fonction respiratoire à l'âge adulte dans la DCP sont peu nombreuses ; elles sont résumées dans la figure 4.1.

Les études ayant porté sur le déclin du VEMS dans la mucoviscidose, pathologie responsable de DDB classiquement considérée comme la plus sévère, ont souvent exprimé le déclin du VEMS en % de la valeur prédite, rendant plus difficile la comparaison avec notre cohorte. Elles ont cependant mis en évidence une maladie plus sévère chez les femmes et les patients colonisés à *Pseudomonas* chez des patients en général assez jeunes voire pédiatriques. Ce déclin annuel était compris, selon les études et les sous-groupes de patients, entre -1,5 et -4% de la valeur prédite du VEMS, ce qui semble plus sévère que dans notre cohorte [5, 16, 28, 32, 37, 50, 52, 59].

Le déclin du VEMS tendait à être accéléré chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* mais cette différence n'était pas significative. Contrairement aux données établies dans la mucoviscidose [25], le déclin du VEMS n'était pas accéléré après l'acquisition du *Pseudomonas aeruginosa* ; cela est probablement lié au faible nombre de patients (12) ayant pu être inclus dans le calcul en raison du manque de données, et il serait intéressant de poursuivre l'étude de cette donnée au fil du temps, d'une part en incluant de nouveaux patients puisque nous avons vu que l'acquisition du *Pseudomonas* se faisait souvent à l'âge adulte, d'autre part en poursuivant le suivi de ces 12 patients afin de voir si la différence se démasque.

Etude	Patients, n	Adultes, n	Type d'étude	Colonisation à Pseudomonas (%)	Fonction respiratoire
Ellerman 1997	24	12	Prospective	1	Stabilité du VEMS sur les 2 ans de suivi. Pas de corrélation entre la sévérité de la maladie et le type d'anomalie ciliaire.
Noone 2004	78	47	Rétrospective	23	Corrélation entre l'âge et le VEMS (déclin annuel estimé à 0,8%). VEMS moyen 69%.
Kennedy 2007	45	29	Rétrospective	62	VEMS moyen 60% chez l'adulte. Corrélation entre le score radiologique et le VEMS ou l'âge.
Santamaria 2008	20	6	Rétrospective et prospective	10	VEMS moyen 100%. Corrélation entre le score radiologique et le VEMS ou la CVF.
Marthin 2010	74	14	Prospective	Inconnu	Perte de 10% ou plus de VEMS pour 34% des patients pendant le suivi. Evolution du VEMS non corrélée à l'âge au diagnostic ou au VEMS initial.
Magnin 2012	20	0	Rétrospective	5	Perte annuelle moyenne de VEMS (z-score) -0,09.
Pifferi 2012	50	24	Transversale	40	Pas de corrélation entre colonisation à Pseudomonas et VEMS. Corrélation entre VEMS ou âge et score radiologique.
Irving 2013	33	Inconnu	Rétrospective	33	Pas de corrélation entre score radiologique et VEMS.
Vallet 2013	60	0	Rétrospective	Inconnu	Comparaison entre les anomalies du complexe central (CC) et des bras de dynéine : pas de différence sur le VEMS mais moins de patients hypoxémiques dans le groupe CC.
Boon 2014	168	59	Transversale	16,1	Pas de corrélation entre âge et VEMS. Fonction respiratoire identique chez les patients à cils normaux.
Cohen-Cymberknoh 2014	34	7	Rétrospective	41,2	Déclin annuel identique aux patients mucoviscidosiques sans insuffisance pancréatique.
Knowles 2014	165	Inconnu	Rétrospective	Inconnu	VEMS 73% chez les individus mutés RSPH1 vs. 61,8% chez les non mutés, P = 0,043.

FIGURE 4.1 – **Principales études sur la fonction respiratoire dans la DCP**

4.0.6 Traitements

Le nombre de cures médian par an pour les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* semblait plus faible (une par an) que ce que les données de la littérature indiquent pour les patients atteints de mucoviscicose [22], mais le caractère rétrospectif pur sans groupe contrôle de notre étude ne permet pas de conclure formellement quant à ce paramètre.

L'antibiothérapie continue alternée était d'utilisation fréquente dans l'enfance mais a pu être arrêtée chez une majorité de patients à l'âge adulte. Lorsqu'un relais était nécessaire, il avait lieu soit par macrolides au long cours, soit par antibiothérapie inhalée. L'effet des macrolides au long cours n'a pas été spécifiquement étudié dans la DCP, probablement du fait de la rareté de la maladie, qui rend difficile la réalisation d'essais cliniques spécifiques, mais il a été montré que leur usage permet de réduire les exacerbations et le déclin de la fonction respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose colonisés ou non à *Pseudomonas* [14, 19, 53, 54] et chez les patients atteints de dilatations de bronches non mucoviscidosiques [3, 56, 67]. De même, les antibiotiques inhalés n'ont pas été spécifiquement étudiés dans la DCP mais une métaanalyse a montré qu'ils permettaient dans la mucoviscidose de diminuer les exacerbations, d'augmenter le taux d'éradication du *Pseudomonas* et peut-être d'améliorer le VEMS [30,35,58,62] ; ils sont d'ailleurs recommandés dans l'éradication du *Pseudomonas* [39]. Dans les dilatations de bronches non mucoviscidosiques, le niveau de preuve est moins important mais ils semblent également capables de réduire les exacerbations [68]. L'ensemble de ces données peut justifier d'utiliser les macrolides au long cours et les antibiotiques inhalés dans la DCP chez les patients colonisés ou non à *Pseudomonas*, compte tenu de leur tolérance par ailleurs correcte en général et du coût modéré de l'azithromycine, ce d'autant plus que nous avons une prévalence très faible des mycobactéries dans notre étude.

La prévalence de l'hypercapnie nécessitant une ventilation non-invasive était faible

dans notre étude (seulement 3 patients). Il n'existe pas de données à ce sujet dans la littérature actuellement publiée sur la DCP.

4.0.7 Points forts de l'étude

Notre étude a inclus un nombre important de patients ayant tous une DCP certaine, avec des prélèvements de génétique et de microscopie analysés dans un seul centre, ce qui en fait une cohorte homogène. Par ailleurs, elle n'a inclus que des adultes, permettant une étude spécifique de l'évolution de la maladie à l'âge adulte, notamment en termes de microbiologie et de fonction respiratoire.

4.0.8 Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif. Cela a d'ailleurs eu une influence sur le recueil des données car certains items n'étaient pas disponibles et certains patients étaient perdus de vue.
D'autre part, il existe potentiellement un biais de sélection des dossiers car il n'existe pas de prise en charge en centre de référence pour les malades atteints de DCP. Les malades les moins sévères risquent donc de n'avoir pas été inclus. Il était par ailleurs difficile de retrouver pour certains patients une imagerie récente ou un suivi ORL.

Chapitre 5

Conclusions

Notre étude est la première à n'avoir inclus que des adultes atteints de DCP. Malgré ses limites liées au mode de recueil rétrospectif et au jeune âge de certains patients, elle nous a permis de montrer que la DCP chez l'adulte entraîne un déclin en général faible de la fonction respiratoire, mais avec des extrêmes de déclin pouvant conduire certains patients vers l'insuffisance respiratoire chronique terminale. Ces résultats plaident pour une poursuite des études d'évolution de la fonction respiratoire chez les patients adultes afin de dégager des facteurs pronostiques, mais également pour un suivi rapproché de ces patients. Actuellement, le suivi des patients adultes atteints de DCP ne se fait pas toujours en centre de référence à l'instar des patients mucoviscidosiques ; certains patients n'ont en conséquence qu'un suivi occasionnel de leur fonction respiratoire et de leur colonisation bactérienne. Une meilleure connaissance de la maladie à l'âge adulte permettrait de mettre en place des protocoles de suivi commun et de souligner l'importance de la coordination entre le pneumologue et l'ORL mais également d'améliorer le conseil génétique, actuellement encore faible, proposé à ces patients à la sortie de l'adolescence.

Chapitre 6

Annexes

6.1 Cahier de recueil des données

ETUDE RETROSPECTIVE DCP
CAHIER DE RECUEIL DE DONNEES

Numéro du patient
Centre : ☐Cochin ☐Créteil
Date de remplissage

Données générales

Numéro du patient

Sexe

Date de naissance

Origine géographique ***P/A***

Tabac

Date de sevrage

Cannabis

Alcool

Addictions autres

Animaux

Comorbidités ***SA***

Terme accouchement

Hospitalisation néonatale

Détresse respi à la naissance

FCS maternelles

Fratrie

Consanguinité

ATCD familial de DCP

DC dans la fratrie

ATCD familial de DDB

ATCD familial de stérilité

ATCD familial de sinusite

ATCD familial de cardiopathie

Age au dg de DCP

Données pneumologiques

Age de début des symptomes pneumo	
Age au dg de DDB	
Toux chronique	
Bronchite chronique	
Pneumopathies nombre	
Pneumopathies dates	
Encombrement	
Dyspnée d'effort	◯ MRC 0 ◯ MRC 1 ◯ MRC 2 ◯ MRC 3 ◯ MRC 4
Hémoptysie	
Embolisation pour hémoptysie	
Embolisation pour hémoptysie dates	
Chirurgie pour hémoptysie lobes	
Chirurgie pour hémoptysie dates	
Chirurgie pour DDB	
Chirurgie pour DDB dates	
Asthme	
HTAP date	
HTAP valeur	

Données extra respiratoires

RGO	
Polykystose rénale	
Rétinite pigmentaire	
Situs inversus	
Autres malpositions viscérales	
Hydrocéphalie	
Retard psychomoteur	
Divers	

Données ORL

Atteinte ORL	
Otite séreuse	
OMAP	
ATT	
Otorrhée	
Otite moyenne chronique	
Appareillage pour hypoacousie	
Chirurgie de l'oreille	
Chirurgie de l'oreille dates	
Rhino sinusite oedémato purulente	
Polypose naso sinusienne	
Chirurgie des sinus	
Chirurgie des sinus dates	

Fertilité

Stérilité	
Consultation pour hypofertilité	
PMA	
PMA dates	
Enfants	
Conseil génétique	
GEU	
GEU dates	
FCS	
FCS dates	
Interruption médicale de grossesse	
Interruption médicale de grossesse dates	
Numération spz	
Vitalité spz	
Pourcentage de tératospermie	
Mobilité A	
Mobilité B	

Microbiologie pneumo

Pyocyanique S primoinfection	
Pyocyanique S primoinfection date	
Pyocyanique S colonisation	
Pyocyanique S colonisation date	
Pyocyanique R primoinfection	
Pyocyanique R primoinfection date	
Pyocyanique R colonisation	
Pyocyanique R colonisation date	
SAMS primoinfection	
SAMS primoinfection date	
SAMS colonisation	
SAMS colonisation date	
SAMR primoinfection	
SAMR primoinfection date	
SAMR colonisation	
SAMR colonisation date	
Stenotrophomonas primoinfection	
Stenotrophomonas primoinfection date	
Stenotrophomonas colonisation	
Stenotrophomonas colonisation date	

Microbiologie pneumo

Cepacia primoinfection	
Cepacia primoinfection date	
Cepacia colonisation	
Cepacia colonisation date	
Pneumocoque primoinfection	
Pneumocoque primoinfection date	
Pneumocoque colonisation	
Pneumocoque colonisation date	
Moraxelle primoinfection	
Moraxelle primoinfection date	
Moraxelle colonisation	
Moraxelle colonisation date	
Haemophilus primoinfection	
Haemophilus primoinfection date	
Haemophilus colonisation	
Haemophilus colonisation date	

Microbiologie pneumo

Cures d'ATB	
Cures d'ATB dates	
Autre germe primoinfection	
Autre germe primoinfection date	
Autre germe colonisation	
Autre germe colonisation date	
Mycobactéries atypiques	
Mycobactéries atypiques début ttt	
Mycobactéries atypiques fin ttt	
BK	
BK début ttt	
BK fin ttt	
Aspegillus dans les crachats direct	
Aspegillus dans les crachats direct date	
Aspegillus dans les crachats culture	
Aspegillus dans les crachats culture date	
ABPA	
ARTEPICS	☐ Asthme ☐ RX compatible ☐ Réaction cutanée type 1 ☐ PNE > 1000 ☐ Précipitines sériques ☐ IgE totales > 1000 ☐ DDB centrales ☐ IgG et Ig E anti aspergillaires
ABPA traitement	
ABPA traitement date début	
ABPA traitement date fin	
IgE totales	
IgE totales date	

Microbiologie ORL

ORL Pyocyanique S primoinfection	
ORL Pyocyanique S primoinfection date	
ORL Pyocyanique S colonisation	
ORL Pyocyanique S colonisation date	
ORL Pyocyanique R primoinfection	
ORL Pyocyanique R primoinfection date	
ORL Pyocyanique R colonisation	
ORL Pyocyanique R colonisation date	
ORL SAMS primoinfection	
ORL SAMS primoinfection date	
ORL SAMS colonisation	
ORL SAMS colonisation date	
ORL SAMR primoinfection	
ORL SAMR primoinfection date	
ORL SAMR colonisation	
ORL SAMR colonisation date	
ORL Stenotrophomonas primoinfection	
ORL Stenotrophomonas primoinfection date	
ORL Stenotrophomonas colonisation	
ORL Stenotrophomonas colonisation date	

Microbiologie ORL

ORL Cepacia primoinfection	
ORL Cepacia primoinfection date	
ORL Cepacia colonisation	
ORL Cepacia colonisation date	
ORL Pneumocoque primoinfection	
ORL Pneumocoque primoinfection date	
ORL Pneumocoque colonisation	
ORL Pneumocoque colonisation date	
ORL Moraxelle primoinfection	
ORL Moraxelle primoinfection date	
ORL Moraxelle colonisation	
ORL Moraxelle colonisation date	
ORL Haemophilus primoinfection	
ORL Haemophilus primoinfection date	
ORL Haemophilus colonisation	
ORL Haemophilus colonisation date	

Microbiologie ORL

ORL Aspegillus dans les prlvts direct	
ORL Aspegillus dans les prlvts direct date	
ORL Aspegillus dans les prlvts culture	
ORL Aspegillus dans les prlvts culture date	
ORL autre germe	
ORL autre germe date	
ORL cures d'ATB	
ORL cures d'ATB dates	
ORL BK date	
ORL BK début ttt	
ORL BK fin ttt	
ORL atypique date	
ORL atypique début ttt	
ORL atypique fin ttt	

Diagnostic positif

Date du dg en ME	
ME % d'anomalies	
ME type d'anomalies	
ME % de cellules inflammatoires	
CBF	
Siège prélèvement	
NO nasal	
NO nasal date	
Génétique	
NO bronchique	
NO alvéolaire	

Diagnostic différentiel

Test sueur	
CFTR	
Rougeole	
ATCD BK	
VZV	
Coqueluche	
Dosage pondéral des Ig valeurs	
Dosage pondéral des Ig dates	
Hypo gamma globulinémie	
Sous classes d'Ig valeurs	
Sous classes d'Ig dates	
DICV	
DICV date dg	
DICV type ttt	
DICV début ttt	
alpha 1 anti trypsine	
alpha 1 anti trypsine date	
FAN	
FAN date	
LWR	
LWR date	
FR	
FR date	
CCP	
CCP date	

Score ORL

Sinus maxillaire D	
Sinus ethmoïdal antérieur D	
Sinus ethmoïdal postérieur D	
Sinus sphénoïdal D	
Sinus frontal D	
Complexe ostioméatal D	
Sinus maxillaire G	
Sinus ethmoïdal antérieur G	
Sinus ethmoïdal postérieur G	
Sinus sphénoïdal G	
Sinus frontal G	
Complexe ostioméatal G	
Score total ORL	
Agénésie des sinus	

Score RX pneumo

LSD Etendue DDB	
LM Etendue DDB	
LID Etendue DDB	
Culmen Etendue DDB	
Lingula Etendue DDB	
LIG Etendue DDB	
LSD Sévérité DDB	
LM Sévérité DDB	
LID Sévérité DDB	
Culmen Sévérité DDB	
Lingula Sévérité DDB	
LIG Sévérité DDB	
LSD Epaississement	
LM Epaississement	
LID Epaississement	
Culmen Epaississement	
Lingula Epaississement	
LIG Epaississement	
Score total RX	
Date scanner	

EFR

VEMS valeur	
VEMS %	
VEMS date	
CVF valeur	
CVF %	
CVF date	
CVL valeur	
CVL %	
CVL date	
Tiffeneau valeur	
Tiffeneau date	
CPT valeur	
CPT %	
CPT date	
pO2 valeur	
pCO2 valeur	
GDS date	
O2	
TM 6 minute valeur	
TM 6 minute désaturation	
TM 6 minute date	

6.2 Avis du comité d'éthique

COMITE D'EVALUATION DES PROTOCOLES DE RECHERCHE OBSERVATIONNELLE

CEPRO

Coordinateur
Isabelle TILLIE LEBLOND

Comité
Fabrice BARLESI
Bruno CRESTANI
Philippe DEVILLIER
Muriel FARTOUKH
Nelly FROSSARD
Dominique ISRAEL BIET
Isabelle PIN

Consultante
Elisabeth ORVOEN-FRIJA

66 boulevard Saint Michel
75006 PARIS
01 46 34 03 87
cepro@splf.org

Madame le Docteur L.BASSINET
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Service de Pneumologie
40 avenue de Verdun
94000 CRETEIL FRANCE

Lille le 7 octobre 2010

Référence : CEPRO 2011-026 L.BASSINET

Chère Collègue,

Le projet « Particularités évolutives des malades atteints de dyskinésie ciliaire primitive : comparaison avec des patients atteints de dilatations des bronches idiopathiques » par le Docteur L.BASSINET a été examiné par le CEPRO de la SPLF.

Le comité considère que ce projet ne pose pas de problème d'ordre éthique, et estime qu'il entre effectivement dans le cadre observationnel, sous couvert de mettre dans la lettre d'information au patient la notion « caractère observationnel de l'étude reconnue par le CEPRO » et, de retirer le comité d'éthique. En effet, le CEPRO n'est pas un comité d'éthique.

Il rappelle cependant que le présent avis ne dégage en aucun cas les investigateurs de leurs responsabilités légales, qu'il s'agisse de la nécessité ou non de soumission à un Comité de Protection des Personnes, ou bien du respect de la législation concernant la mise en oeuvre d'un traitement de données à caractère personnel qui peut nécessiter l'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé (CCTIRS).

Les investigateurs peuvent faire état de l'avis du CEPRO lors de la soumission pour publication d'articles dérivés de ce travail (pour une publication en langue anglaise, utiliser la formulation *Institutional Review Board of the French learned society for respiratory medicine -Société de Pneumologie de Langue Française-*").

Amitiés

Isabelle TILLIE LEBLOND
Pour le C.E.P.R.O

6.3 Lettre d'information aux patients

Paris, le 12 juin 2014

Madame, Monsieur,

Vous êtes actuellement suivi dans le service de pneumologie pour des dilatations de bronches dans le cadre d'une maladie nommée la dyskinésie ciliaire primitive. Il existe différentes causes de dilatations de bronches dont nous souhaitons mieux connaitre les particularités. C'est pourquoi nous souhaiterions recueillir des données de votre dossier médical pour une étude comparative de différentes causes de dilatations de bronches.

Ces données seront recueillies dans le respect du secret médical, et ne seront accessibles qu'à des médecins, de façon anonymisée (votre nom n'apparaîtra pas dans le fichier).

L'accès au fichier sera restreint et protégé.

Les données rendues publiques seront entièrement anonymisées.

La création et le mode d'utilisation de ce fichier ont été présentés à un comité d'éthique (Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche de la Société de Pneumologie de Langue Française) qui est le garant de la qualité de notre travail et du respect que nous vous portons.

Vous pouvez vous opposer à ce recueil à tout moment par un simple courrier auprès de votre pneumologue référent sans que cela affecte votre prise en charge. Celui-ci reste par ailleurs à votre disposition pour vous donner de plus amples informations sur cette étude.

Bien à vous

Professeur Bernard Maître
Docteur Laurence Bassinet
Docteur Nadine Dufeu
Docteur Isabelle Honoré
Responsables de l'étude

Bibliographie

[1] B A Afzelius and R Eliasson. Male and female infertility problems in the immotile-cilia syndrome. *Eur J Respir Dis Suppl*, 127 :144–7, 1983.

[2] Bjorn A Afzelius and Unne Stenram. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol*, 50(6) :571–3, 2006. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1387/ijdb.052132ba

[3] Josje Altenburg, Casper S de Graaff, Ymkje Stienstra, Jacobus H Sloos, Eric H J van Haren, Ralph J H Koppers, Tjip S van der Werf, and Wim G Boersma. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis : the bat randomized controlled trial. *JAMA*, 309(12) :1251–9, Mar 2013. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.1937

[4] American Thoracic Society and European Respiratory Society. Ats/ers recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(8) :912–30, Apr 2005. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST

[5] A Augarten, H Akons, M Aviram, L Bentur, H Blau, E Picard, J Rivlin, M S Miller, D Katznelson, A Szeinberg, H Shmilovich, G Paret, J Laufer, and Y Yahav. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant*, 5(5) :339–42, Oct 2001.

[6] A Barbato, T Frischer, C E Kuehni, D Snijders, I Azevedo, G Baktai, L Bartoloni, E Eber, A Escribano, E Haarman, B Hesselmar, C Hogg, M Jorissen,

J Lucas, K G Nielsen, C O'Callaghan, H Omran, P Pohunek, M-P F Strippoli, and A Bush. Primary ciliary dyskinesia : a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 34(6) :1264–1276, November 2009.

[7] Walter E Berdon and Ulrich Willi. Situs inversus, bronchiectasis, and sinusitis and its relation to immotile cilia : history of the diseases and their discoverers-manes kartagener and bjorn afzelius. *Pediatr Radiol*, 34(1) :38–42, Jan 2004. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1007/s00247-003-1072-9

[8] Bhalla M, N Turcios, V Aponte, M Jenkins, D P Naidich, D I McCauley, and B S Leitman. Cystic Fibrosis : Scoring System with Thin-Section CT. *Radiology*, 179 :783–788, 1991.

[9] J L Blouin, M Meeks, U Radhakrishna, A Sainsbury, C Gehring, G D Saïl, L Bartoloni, V Dombi, A O'Rawe, A Walne, E Chung, B A Afzelius, M Armengot, M Jorissen, D V Schidlow, L van Maldergem, H Walt, R M Gardiner, D Probst, P A Guerne, C D Delozier-Blanchet, and S E Antonarakis. Primary ciliary dyskinesia : a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur J Hum Genet*, 8(2) :109–18, Feb 2000. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200429

[10] Mieke Boon, Anne Smits, Harry Cuppens, Martine Jaspers, Marijke Proesmans, Lieven J Dupont, Francois L Vermeulen, Sabine Van Daele, Anne Malfroot, Veronique Godding, Mark Jorissen, and Kris De Boeck. Primary ciliary dyskinesia : critical evaluation of clinical symptoms and diagnosis in patients with normal and abnormal ultrastructure. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1) :1–10, January 2014.

[11] Bartlomiej Budny, Wei Chen, Heymut Omran, Manfred Fliegauf, Andreas Tzschach, Marzena Wisniewska, Lars R Jensen, Martine Raynaud, Sarah A Shoichet, Magda Badura, Steffen Lenzner, Anna Latos-Bielenska, and Hans-

Hilger Ropers. A novel x-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type i syndrome. *Hum Genet*, 120(2) :171–8, Sep 2006. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1007/s00439-006-0210-5

[12] Andrew Bush, Rahul Chodhari, Nicola Collins, Fiona Copeland, Pippa Hall, Jonny Harcourt, Mohamed Hariri, Claire Hogg, Jane Lucas, Hannah M Mitchison, Christopher O'Callaghan, and Gill Phillips. Primary ciliary dyskinesia : current state of the art. *Arch Dis Child*, 92(12) :1136–40, Dec 2007. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.096958

[13] CFF. Cystic fibrosis foundation patient registry 2012 annual date report. Disponible sur www.cff.org/LivingWithCF/CareCenterNetwork/PatientRegistry/

[14] A Clement, A Tamalet, E Leroux, S Ravilly, B Fauroux, and J-P Jais. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis : A double blind, placebo controlled trial. *Thorax*, 61(10) :895–902, Oct 2006. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.057950

[15] Malena Cohen-Cymberknoh, Natalia Simanovsky, Nurith Hiller, Alex Gileles Hillel, David Shoseyov, and Eitan Kerem. Differences in Disease Expression Between Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis With and Without Pancreatic Insufficiency. *CHEST Journal*, 145(4) :738–744, April 2014.

[16] M Corey, L Edwards, H Levison, and M Knowles. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 131(6) :809–14, Dec 1997.

[17] Gerd Döring, Niels Hoiby, and Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis : a european consensus. *J Cyst Fibros*, 3(2) :67–91, Jun 2004.
Disponible sur http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2004.03.008

[18] A Ellerman and H Bisgaard. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *European Respiratory Journal*, 10(10) :2376–2379, October 1997.

[19] A Equi, I M Balfour-Lynn, A Bush, and M Rosenthal. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis : a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*, 360(9338) :978–84, Sep 2002.

[20] Friedhelm Hildebrandt, Thomas Benzing, and Nicholas Katsanis. Ciliopathies. N Engl J Med, 364(16) :1533–43, Apr 2011. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1010172

[21] Samantha J Irving, Andrew Ives, Gwyneth Davies, Jackie Donovan, Anthony J Edey, Simon S Gill, Arjun Nair, Clare Saunders, Nevin T Wijesekera, Eric W F W Alton, David Hansell, Claire Hogg, Jane C Davies, and Andrew Bush. Lung Clearance Index and High-Resolution Computed Tomography Scores in Primary Ciliary Dyskinesia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(5) :545–549, September 2013.

[22] Andrew M Jones, Mary E Dodd, Julie Morris, Cathy Doherty, John R W Govan, and A Kevin Webb. Clinical outcome for cystic fibrosis patients infected with transmissible pseudomonas aeruginosa : an 8-year prospective study. *Chest*, 137(6) :1405–9, Jun 2010. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2406

[23] M P Kennedy, H Omran, M W Leigh, S Dell, L Morgan, P L Molina, B V Robinson, S L Minnix, H Olbrich, T Severin, P Ahrens, L Lange, H N Morillas, P G Noone, M A Zariwala, and M R Knowles. Congenital Heart Disease and Other Heterotaxic Defects in a Large Cohort of Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. *Circulation*, 115(22) :2814–2821, June 2007.

[24] Marcus P Kennedy, Peadar G Noone, Margaret W Leigh, Maimoona A Zariwala, Susan L Minnix, Michael R Knowles, and Paul L Molina. High-Resolution CT of Patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *American Journal of Roentgenology*, 188(5) :1232–1238, May 2007.

[25] Eitan Kerem, Laura Viviani, Anna Zolin, Stephanie MacNeill, Elpis Hatziagorou, Helmut Ellemunter, Pavel Drevinek, Vincent Gulmans, Uros Krivec,

Hanne Olesen, and ECFS Patient Registry Steering Group. Factors associated with fev1 decline in cystic fibrosis : analysis of the ecfs patient registry. *Eur Respir J*, 43(1) :125–33, Jan 2014. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00166412

[26] S Kharitonov, K Alving, and P J Barnes. Exhaled and nasal nitric oxide measurements : recommendations. the european respiratory society task force. *Eur Respir J*, 10(7) :1683–93, Jul 1997.

[27] Michael R Knowles, Lawrence E Ostrowski, Margaret W Leigh, Patrick R Sears, Stephanie D Davis, Whitney E Wolf, Milan J Hazucha, Johnny L Carson, Kenneth N Olivier, Scott D Sagel, Margaret Rosenfeld, Thomas W Ferkol, Sharon D Dell, Carlos E Milla, Scott H Randell, Weining Yin, Aruna Sannuti, Hilda M Metjian, Peadar G Noone, Peter J Noone, Christina A Olson, Michael V Patrone, Hong Dang, Hye-Seung Lee, Toby W Hurd, Heon Yung Gee, Edgar A Otto, Jan Halbritter, Stefan Kohl, Martin Kircher, Jeffrey Krischer, Michael J Bamshad, Deborah A Nickerson, Friedhelm Hildebrandt, Jay Shendure, and Maimoona A Zariwala. Mutations in RSPH1 Cause Primary Ciliary Dyskinesia with a Unique Clinical and Ciliary Phenotype. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(6) :707–717, March 2014.

[28] Michael W Konstan, Jeffrey S Wagener, Donald R Vandevanter, David J Pasta, Ashley Yegin, Lawrence Rasouliyan, and Wayne J Morgan. Risk factors for rate of decline in fev1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 11(5) :405–11, Sep 2012. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.03.009

[29] M Kurkowiak, E Zietkiewicz, and M Witt. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *Journal of Medical Genetics*, 52 :1–10, December 2014.

[30] Simon C Langton Hewer and Alan R Smyth. Antibiotic strategies for eradicating pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. *Cochrane*

Database Syst Rev, 11 :CD004197, 2014. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub4

[31] Zhanhai Li, Don B Sanders, Michael J Rock, Michael R Kosorok, Jannette Collins, Christopher G Green, Alan S Brody, and Philip M Farrell. Regional differences in the evolution of lung disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 47(7) :635–40, Jul 2012. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21604

[32] Theodore G Liou, Eric P Elkin, David J Pasta, Joan R Jacobs, Michael W Konstan, Wayne J Morgan, and Jeffrey S Wagener. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 9(4) :250–6, Jul 2010. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.04.002

[33] V J Lund and D W Kennedy. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 117 :S35–S40, 1997.

[34] J O Lundberg, E Weitzberg, S L Nordvall, R Kuylenstierna, J M Lundberg, and K Alving. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in kartagener's syndrome. *Eur Respir J*, 7(8) :1501–4, Aug 1994.

[35] Luis Máiz, Rosa M Girón, Casilda Olveira, Esther Quintana, Adelaida Lamas, Dolores Pastor, Rafael Cantón, and Josep Mensa. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis : systematic review of randomised controlled trials. *Expert Opin Pharmacother*, 14(9) :1135–49, Jun 2013. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2013.790366

[36] June K Marthin, Nadia Petersen, Lene T Skovgaard, and Kim G Nielsen. Lung Function in Patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(11) :1262–1268, June 2010.

[37] Miguel Angel Martínez-García, Juan-Jose Soler-Cataluña, Miguel Perpiñá-Tordera, Pilar Román-Sánchez, and Joan Soriano. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*, 132(5) :1565–72, Nov 2007.

[38] P McComb, L Langley, M Villalon, and P Verdugo. The oviductal cilia and kartagener's syndrome. *Fertil Steril*, 46(3) :412–6, Sep 1986.

[39] Peter J Mogayzel, Jr, Edward T Naureckas, Karen A Robinson, Cynthia Brady, Margaret Guill, Thomas Lahiri, Lisa Lubsch, Jane Matsui, Christopher M Oermann, Felix Ratjen, Margaret Rosenfeld, Richard H Simon, Leslie Hazle, Kathy Sabadosa, Bruce C Marshall, and Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial pseudomonas aeruginosa infection. *Ann Am Thorac Soc*, 11(10) :1640–50, Dec 2014. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-166OC

[40] A Moore, E Escudier, G Roger, A Tamalet, B Pelosse, S Marlin, A Clément, M Geremek, B Delaisi, A-M Bridoux, A Coste, M Witt, B Duriez, and S Amselem. Rpgr is mutated in patients with a complex x linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J Med Genet*, 43(4) :326–33, Apr 2006.

[41] M B Nicotra, Rivera M, A M Dale, R Shepherd, and R Carter. Clinical, Pathophysiologic and Microbiologic Characterization of Bronchiectasis in an Aging Cohort. *Chest*, 108 :955–961, July 2007.

[42] Peadar G Noone, Margaret W Leigh, Aruna Sannuti, Susan L Minnix, Johnny L Carson, Milan Hazucha, Maimoona A Zariwala, and Michael R Knowles. Primary Ciliary Dyskinesia : diagnostic and phenotypic features. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(4) :459–467, February 2004.

[43] Jean-François Papon, Laurence Bassinet, Gwenaelle Cariou-Patron, Francoise Zerah-Lancner, Anne-Marie Vojtek, Sylvain Blanchon, Bruno Crestani, Serge Amselem, Andre Coste, Bruno Housset, Estelle Escudier, and Bruno Louis.

Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia : a pilot study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(1) :78–88, October 2012.

[44] R Pellegrino, G Viegi, V Brusasco, R O Crapo, F Burgos, R Casaburi, A Coates, C P M van der Grinten, P Gustafsson, J Hankinson, R Jensen, D C Johnson, N MacIntyre, R McKay, M R Miller, D Navajas, O F Pedersen, and J Wanger. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 26(5) :948–68, Nov 2005. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205

[45] M Pifferi, A Bush, M Di Cicco, U Pradal, V Ragazzo, P Macchia, and A L Boner. Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 35(4) :787–794, March 2010.

[46] M Pifferi, A Bush, G Pioggia, D Caramella, G Tartarisco, M Di Cicco, M Zangani, I Chinellato, F Maggi, G Tezza, P Macchia, and A Boner. Evaluation of pulmonary disease using static lung volumes in primary ciliary dyskinesia. *Thorax*, 67 :993–999, 2012.

[47] Massimo Pifferi, Maria Di Cicco, Martina Piras, Angela M Cangiotti, and Giuseppe Saggese. Up to date on primary ciliary dyskinesia in children. *Early Human Development*, 89(S3) :S45–S48, October 2013.

[48] T Pressler, C Bohmova, S Conway, S Dumcius, L Hjelte, N Høiby, H Kollberg, B Tümmler, and V Vavrova. Chronic pseudomonas aeruginosa infection definition : Eurocarecf working group report. *J Cyst Fibros*, 10 Suppl 2 :S75–8, Jun 2011. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60011-8

[49] Virginie Prulière-Escabasse, Andre Coste, Pierre Chauvin, Brigitte Fauroux, Aline Tamalet, Erea-Noel Garabedian, Estelle Escudier, and Gilles Roger.

Otologic features in children with primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 136(11) :1121–6, Nov 2010.

[50] C Que, P Cullinan, and D Geddes. Improving rate of decline of fev1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 61(2) :155–7, Feb 2006. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.043372

[51] D B Reiff, A U Wells, D H Carr, P J Cole, and D M Hansell. Ct findings in bronchiectasis : limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol*, 165(2) :261–7, Aug 1995. Disponible sur http://dx.doi.org/10.2214/ajr.165.2.7618537

[52] Daniel B Rosenbluth, Kevin Wilson, Thomas Ferkol, and Daniel P Schuster. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest*, 126(2) :412–9, Aug 2004. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.2.412

[53] Lisa Saiman, Michael Anstead, Nicole Mayer-Hamblett, Larry C Lands, Margaret Kloster, Jasna Hocevar-Trnka, Christopher H Goss, Lynn M Rose, Jane L Burns, Bruce C Marshall, Felix Ratjen, and AZ0004 Azithromycin Study Group. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with pseudomonas aeruginosa : a randomized controlled trial. *JAMA*, 303(17) :1707–15, May 2010. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.563

[54] Lisa Saiman, Bruce C Marshall, Nicole Mayer-Hamblett, Jane L Burns, Alexandra L Quittner, Debra A Cibene, Sarah Coquillette, Ann Yunker Fieberg, Frank J Accurso, Preston W Campbell, 3rd, and Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with pseudomonas aeruginosa : a randomized controlled trial. *JAMA*, 290(13) :1749–56, Oct 2003.

[55] Francesca Santamaria, S Montella, H A Tiddens, G Guidi, V Casotti, M Maglione, and de Jong PA. Structural and Functional Lung Disease in Primary Ciliary Dyskinesia. *CHEST Journal*, 134(2) :351, August 2008.

[56] David J Serisier, Megan L Martin, Michael A McGuckin, Rohan Lourie, Alice C Chen, Barbara Brain, Sally Biga, Sanmarié Schlebusch, Peter Dash, and Simon D Bowler. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis : the bless randomized controlled trial. *JAMA*, 309(12) :1260–7, Mar 2013.

[57] J Ulrich Sommer, Kerstin Schäfer, Heymut Omran, Heike Olbrich, Julia Wallmeier, Andreas Blum, Karl Hörmann, and Boris A Stuck. Ent manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia : prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 268(3) :383–8, Mar 2011. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1007/s00405-010-1341-9

[58] P Tappenden, S Harnan, L Uttley, M Mildred, C Carroll, and A Cantrell. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis : systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 17(56) :v–xvii, 1–181, Dec 2013. Disponible sur http://dx.doi.org/10.3310/hta17560

[59] David Taylor-Robinson, Margaret Whitehead, Finn Diderichsen, Hanne Vebert Olesen, Tania Pressler, Rosalind L Smyth, and Peter Diggle. Understanding the natural progression in %fev1 decline in patients with cystic fibrosis : a longitudinal study. *Thorax*, 67(10) :860–6, Oct 2012.

[60] J Torgersen. Transposition of viscera, bronchiectasis and nasal polyps ; a genetical analysis and a contribution to the problem of constitution. *Acta radiol*, 28(1) :17–24, Feb 1947.

[61] Christelle Vallet, Estelle Escudier, Françoise Roudot-Thoraval, Sylvain Blanchon, Brigitte Fauroux, Nicole Beydon, Michèle Boulé, Anne-Marie Vojtek, Serge Amselem, Annick Clement, and Aline Tamalet. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure. *European*

Journal of Pediatrics, 172(8) :1053–1060, April 2013.

[62] Rhonda D VanDyke, Gary L McPhail, Bin Huang, Matthew C Fenchel, Raouf S Amin, Adam C Carle, Barb A Chini, and Michael Seid. Inhaled tobramycin effectively reduces fev1 decline in cystic fibrosis. an instrumental variables analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 10(3) :205–12, Jun 2013. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201209-082OC

[63] F Verra, J Fleury-Feith, M Boucherat, M C Pinchon, J Bignon, and E Escudier. Do nasal ciliary changes reflect bronchial changes ? an ultrastructural study. *Am Rev Respir Dis*, 147(4) :908–13, Apr 1993. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.908

[64] VLM. Registre français de la mucoviscidose-bilan des données 2012. 2014. Disponible sur http://www.vaincrelamuco.org/

[65] Claudius Werner, Jörg Große Onnebrink, and Heymut Omran. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*, 4(1) :2, 2015. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1186/s13630-014-0011-8

[66] T Wodehouse, S A Kharitonov, I S Mackay, P J Barnes, R Wilson, and P J Cole. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 21(1) :43–47, January 2003.

[67] Conroy Wong, Lata Jayaram, Noel Karalus, Tam Eaton, Cecilia Tong, Hans Hockey, David Milne, Wendy Fergusson, Christine Tuffery, Paul Sexton, Louanne Storey, and Toni Ashton. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (embrace) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 380(9842) :660–7, Aug 2012. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60953-2

[68] Jia-Wei Yang, Li-Chao Fan, Hai-Wen Lu, Xia-Yi Miao, Bei Mao, and Jin-Fu Xu. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis : a meta-analysis. *Clin Respir J*, Jan 2015. Disponible sur http://dx.doi.org/10.1111/crj.12278

Résumé (français) :
Introduction : La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est caractérisée par une pathologie sino-pulmonaire chronique. Il n'existe pas d'étude ayant porté spécifiquement sur l'adulte.
Méthodes : Etude rétrospective bicentrique sur des patients adultes avec DCP certaine (DDB avec anomalie des cils typique et/ou situs inversus).
Résultats : 78 patients (âge 18-77 ans, durée médiane de suivi 8,1 ans) ont été inclus. Le VEMS était significativement plus bas chez les femmes (médiane=60%th, vs. 77,5%, p<0,05) et chez les patients colonisés à *P. aeruginosa* (PA, n=21, médiane=60.5% vs. 75.5%, p<0.05). Le VEMS (%th) était corrélé à l'âge (p=0,03) et au score scanographique (p<0,001) mais pas à l'âge au diagnostic, ni à la présence d'un situs inversus, ni aux anomalies microscopiques. Le déclin du VEMS était de -11mL/an et était plus important chez les femmes (-28,3mL vs. -3,8mL, p=0,01) malgré un âge et un statut pour PA identiques. Le déclin du VEMS n'était pas différent chez les patients colonisés ou non à PA (-22 mL/an vs -9 mL/an, p=0,14).
Conclusion : La DCP à l'âge adulte est plus sévère chez la femme et en cas de colonisation à PA.

Title : Primary ciliary dyskinesia : retrospective study focusing on adults.

Abstract :
Introduction : Primary ciliary dyskinesia (PCD) is characterized by chronic pulmonary and rhinosinus disease. No study involving only adults has been published.
Methods : Retrospective study in two French tertiary hospitals, focusing on adults with a diagnosis of PCD based on presence of bronchiectasis with typical ultrastructural defect of cilia and/or situs inversus (SI).
Results : 78 patients (18-77 yrs, median follow-up 8.1 yrs) were included. FEV1 was significantly lower in women (median 60% pred vs. 77.5%, p<0.05) and in patients with chronic airway *P. aeruginosa* (PA, n=21) infection (median 60.5% vs. 75.5%, p<0.05). FEV1 (% pred) correlated with age (p=0.03), chest CT score (p<0.001) but not with age at diagnosis, SI or ultramicroscopy. FEV1 decline was -11mL/year and was greater in women (-28.3mL/ yr vs -3.8mL/yr p=0.01, although age and PA status were similar) but not in patients with chronic PA (-22 mL/yr vs -9 mL/yr, p=0.14).
Conclusions : PCD in adults is more severe in women and in patients with chronic PA infection.

Mots-clés : Dyskinésie ciliaire primitive, dilatations de bronches, *Pseudomonas aeruginosa*, VEMS
Keywords : Primary ciliary dyskinesia, bronchiectasis, *Pseudomonas aeruginosa*, FEV1

Faculté de médecine Paris Descartes, 15 rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris