

Dyskinésies Ciliaires Primitives

**15^{ème} Rencontre de l'Association
Franco Méditerranéenne de
Pneumologie**

Beyrouth, Liban, 10 - 14 avril 2019

Siewert, 1904 : bronchiectasies et *situs inversus*

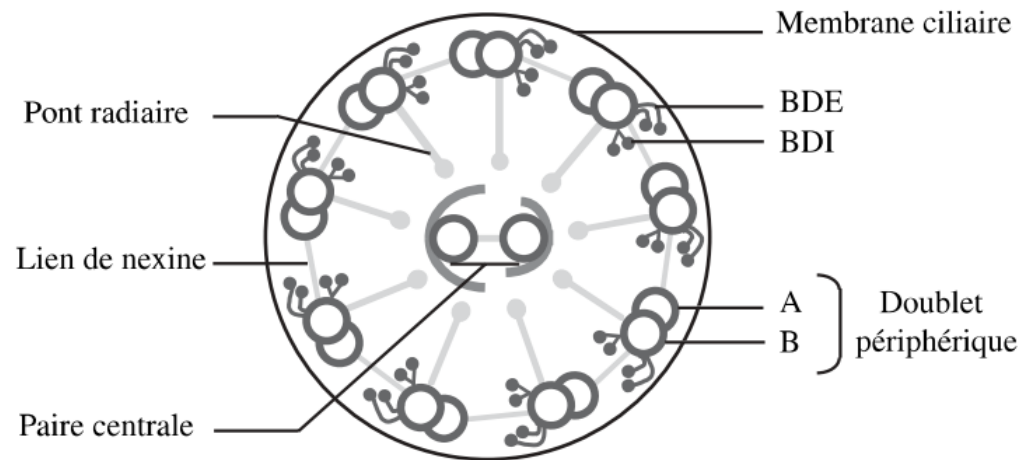
Kartagener, 1933 : 11 cas de *situs inversus*, bronchiectasies et sinusite chronique

1975 : ultrastructure ciliaire
Années suivantes : fonction ciliaire

1999: DNAI1

Maladie autosomique dominante (ou liée à l'X, PIH1D3)

Prévalence 1 / 10 000 à 20 000 naissances,
1–13% des DDB adultes



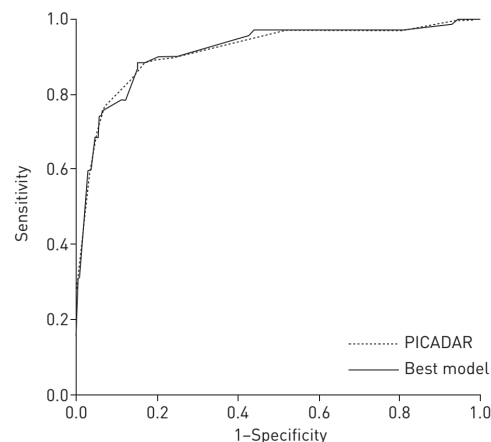
Pourquoi diagnostiquer une DCP?

- Retard diagnostique:
 - 1ers symptômes à 4 ans et âge au diagnostic (médiane) de 16 ans (sans situs inversus) (Frija-Masson Thorax 2017 ; 72(2):154-160)
 - Age au diagnostic (médiane) est de 23 ans (Shah ERJ 2016; 48 : 441-450)
 - 35% des patients consultent leur médecin plus de 40 fois avant d'être adressés à un centre expert (Behan ERJ 2016; 48(4): 1096-1107)
- Corrélation négative entre âge au diagnostic et VEMS / PA (Shah A et al, ERJ 2016)
- Registres nationaux et internationaux
- Protocoles thérapeutiques
 - CLEAN-PCD
- Atteintes extra-respiratoires
 - ORL
 - Fertilité
- Conseil génétique

Présentation clinique

- Antécédents familiaux, consanguinité
- Détresse respiratoire néonatale
- Hétérotaxie (syndrome de Kartagener)
- Atteinte sinusienne, oreille moyenne
- Troubles de la fertilité
- Autres pathologies (malformation cardiaque, rétinite pigmentaire, polykystose rénale, scoliose, pectus excavatum)

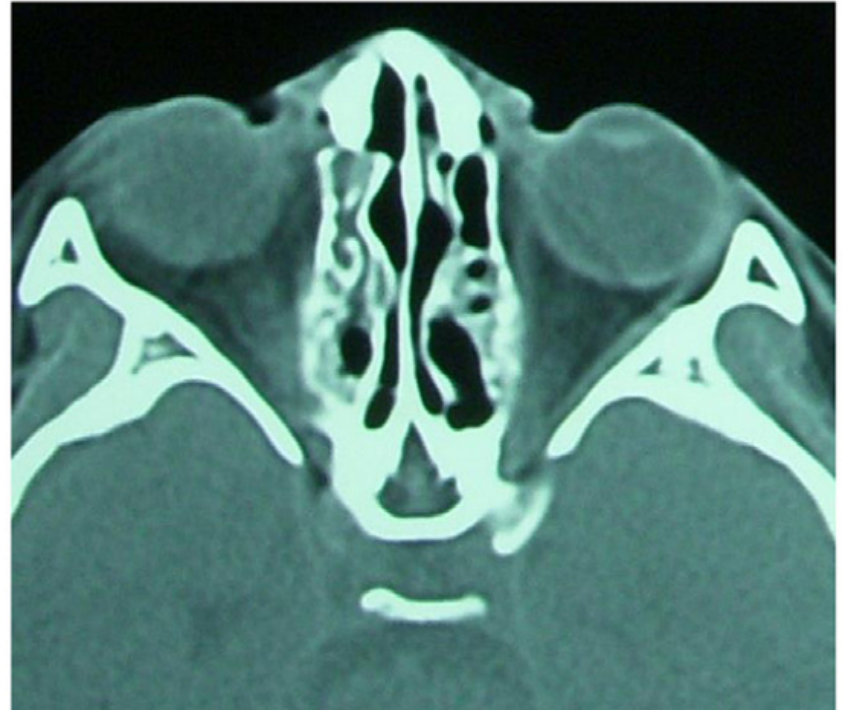
PICADAR		
Does the patient have a daily wet cough that started in early childhood?	Yes – complete PICADAR No – STOP . PICADAR is not designed for patients without a wet cough	
1. Was the patient born pre-term or full term?	Term	2
2. Did the patient experience chest symptoms in the neonatal period (e.g. tachypnoea, cough, pneumonia)?	Yes	2
3. Was the patient admitted to a neonatal unit?	Yes	2
4. Does the patient have a situs abnormality (situs inversus or heterotaxy)?	Yes	4
5. Does the patient have a congenital heart defect?	Yes	2
6. Does the patient have persistent perennial rhinitis?	Yes	1
7. Does the patient experience chronic ear or hearing symptoms (e.g. glue ear, serous otitis media, hearing loss, ear perforation)?	Yes	1
Total score =		



≥ 5: Se 90%; Sp 75%

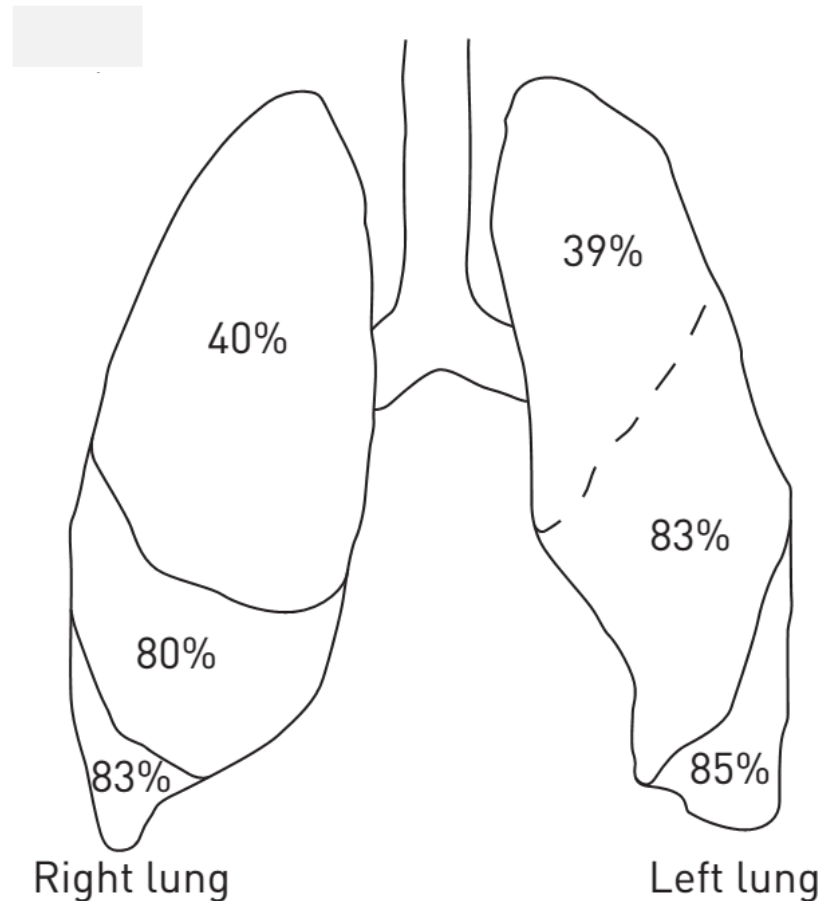
Atteinte ORL

- 100% des enfants DCP ont des OSM, 65% des OMA à répétition
- PNS dans 50% des cas adultes
- Hypoaccousie dans 36% des cas
- Hypoplasie des sinus sphénoïdaux (32%) et frontaux (21%)



Aspect scannographique

- Atteinte prédominant aux bases +++
- Indépendante des anomalies ultrastructurales
- Facteur pronostique

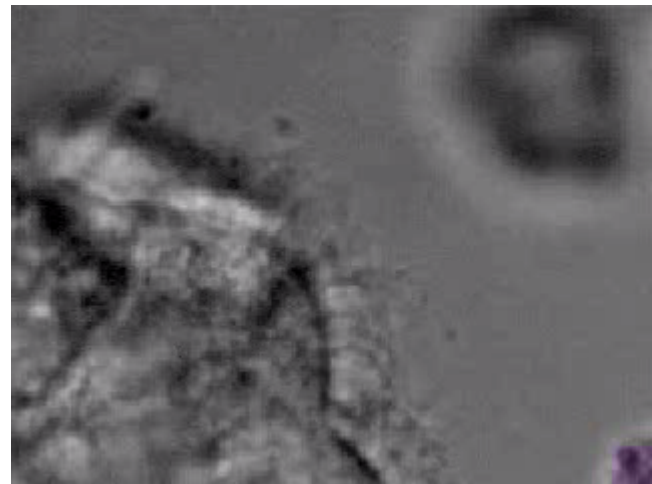
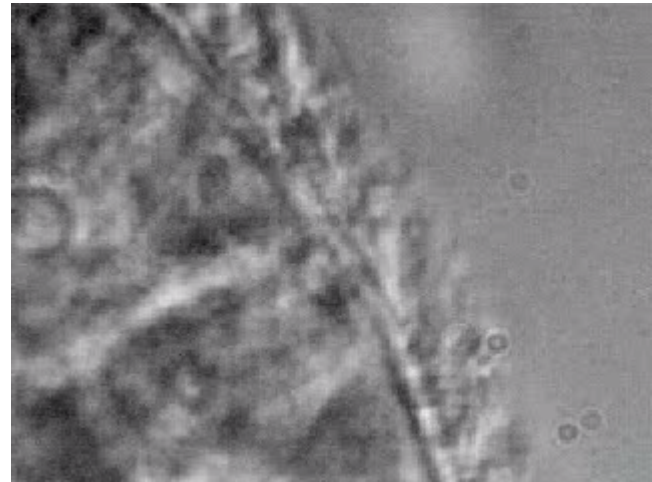


Mesure du NO Nasal

- Examen simple, non invasif
- Patients de plus de 5 ans, après avoir éliminé une Mucoviscidose
- NO nasal très abaissé dans la DCP
- Pas de consensus sur la valeur seuil
 - 77nL/min: Se 99%, Sp 75%
- Faux positifs +++
- Faux négatifs (5% des DCP)

Analyse du battement ciliaire

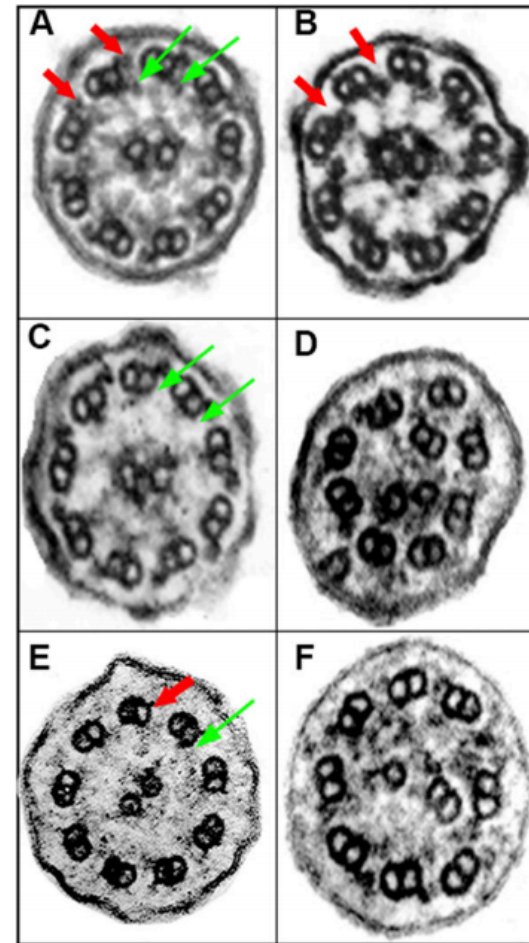
- Prélèvement simple, peu invasif
- Analyse en MO
- Fréquence et qualité du battement
- Aidée par VMHV
- Sensibilité 100 % Spécificité 92%
- Mais
 - Répéter les prélèvements (ATB+++)
 - Aucune réelle standardisation
 - Nombreux faux positifs et faux négatifs



Ultrastructure ciliaire

Microscopie électronique

- ODA ou ODA + IDA: 55%
- IDA: <5%
- Appareil central: 5 – 20%
- Ultrastructure normale: plus de 30% des DCP
- 15 – 20% de faux positifs

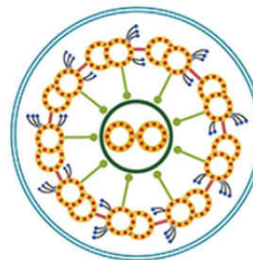


Étude génétique

Protéines impliquées dans
l'assemblage, la structure ou
la fonction des cils

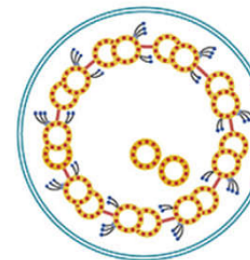
40 gènes

> 70 % des patients



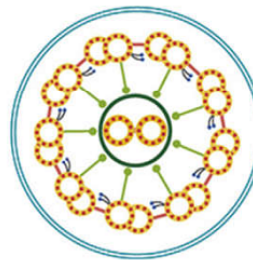
Normal ultrastructure

DNAH11
CCDC164
CCDC65
RPGR
OFD1



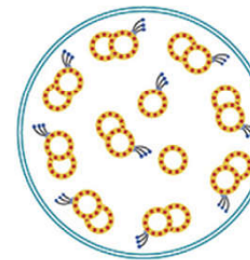
Central apparatus and radial spoke

RSPH1 *RSPH9*
RSPH3 *HYDIN*
RSPH4A *DNAJB13*



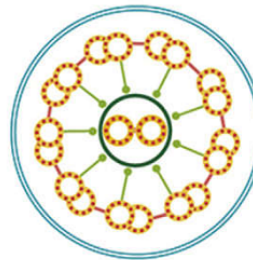
Outer dynein arm

DNAH5 *CCDC114*
DNAI1 *CCDC151*
DNAI2 *ARMC4*
TXNDC3 *DNAH1*
DNAL1 *TTC25*
CCDC103



Inner dynein arm and axonemal organization

CCDC39
CCDC40
GAS8



Outer and inner dynein arm

DNAAF1 *ZMYND10*
DNAAF2 *DYX1C1*
DNAAF3 *C21orf59*
HEATR2 *CCDC103*
LRRC6 *PIH1D3*
SPAG1

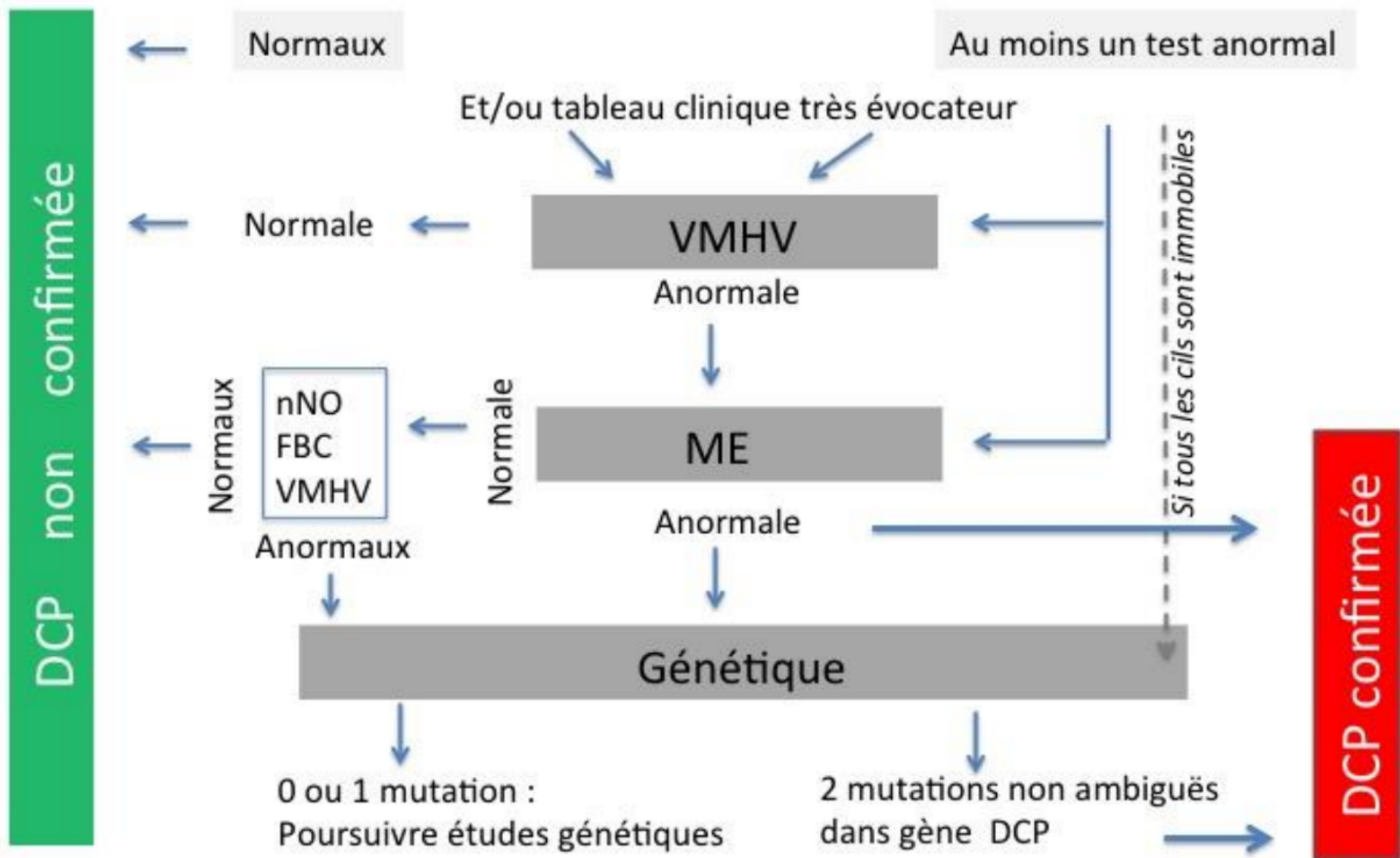
Absent or reduced cilia

CCNO
MCIDAS

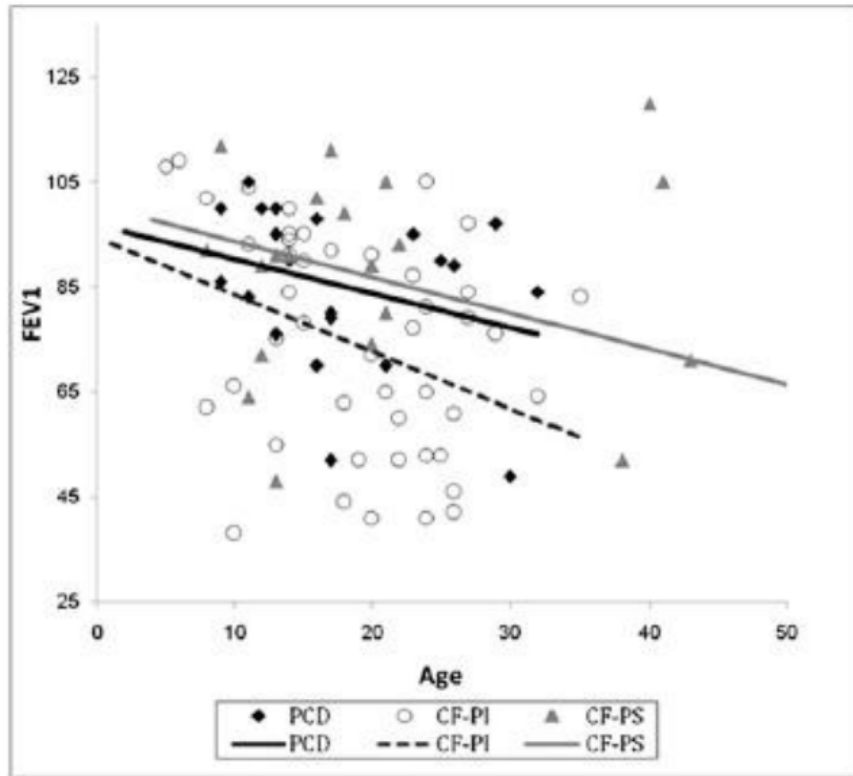
Diagnostic

- Le diagnostic de DCP est confirmé par la mise en évidence de :
 - Un syndrome de Kartagener complet (association d'une rhino-sinusite chronique, de dilatation des bronches et d'un situs inversus)
 - Et/ou des anomalies typiques de l'ultrastructure des cils respiratoires, concernant le plus souvent les bras de dynéine
 - Et/ou des mutations bi-alléliques non ambiguës dans un gène connu responsable de DCP

nNO et / ou FBC en MO



Évolution



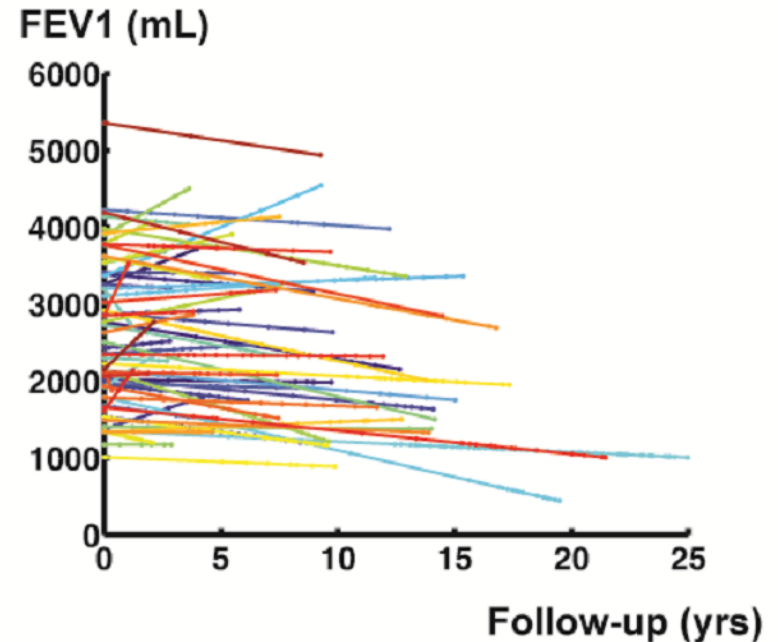
Differences in Disease Expression Between Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis With and Without Pancreatic Insufficiency

Malena Cohen-Cymbarknoh, MD; Natalia Simanovsky, MD; Nurith Hiller, MD; Alex Gileles Hillel, MD; David Shoseyov, MD; and Eitan Kerem, MD

CHEST 2014; 145(4):738-744

Évolution

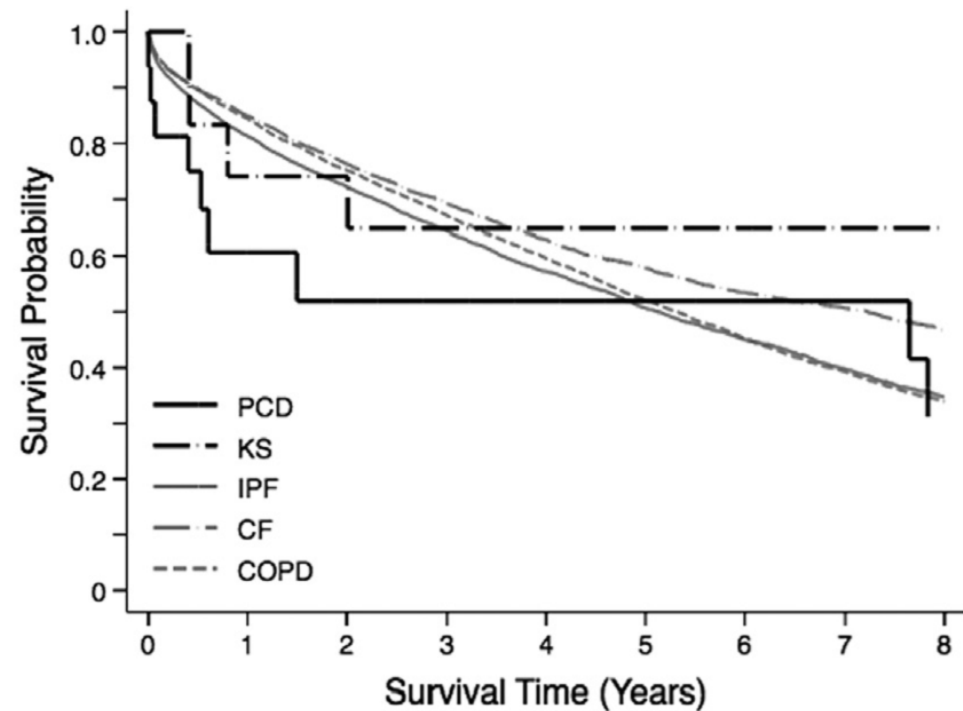
- 78 patients
 - Déclin annuel médian: -13,4 ml/an
 - Hommes: -2 ml/an
 - Femmes: -29,3 ml/an
 - OLD: 4 patients
 - VNI: 3 patients
 - 1 TP
 - 2 hémoptysies sévères
 - 2 décès (1 post TP à 37 ans, 1 après refus de la TP à 35 ans)
- Fertilité
 - 25,6 % des patients deviennent parents sans PMA
 - Hypofertilité masculine= 36%, et féminine = 13%
 - Aucune GEU



Prise en charge

- Pas de prise en charge spécifique
- Drainage bronchique +++
- Traitement des exacerbations par antibiothérapies systémiques
- Aérosols d'antibiotiques
- Aérosols de SSH, dornase alfa

DCP et transplantation



Number at risk

PCD	16	8	6	6	6	6	6	6	3
KS	12	8	8	7	4	4	3	1	0
IPF	8295	5889	4595	3590	2819	2193	1668	1255	924
CF	3563	2783	2297	1903	1569	1310	1100	939	797
COPD	8807	6978	5865	4914	4103	3378	2718	2188	1743

- Y penser devant des DDB associées à certaines caractéristiques
- Diagnostic difficile +++, centre expert
- Importance de colliger les patients
 - Physiopathologie
 - Facteurs pronostics
 - Essais thérapeutiques
- RaDiCo[®] DCP

Merci شكرا

Centre de Référence Constitutif RespiRare

Bruno Housset / Bernard Maitre / Benoit Douvry

Ralph Epaud / Natascha Remus

André Coste / Virginie Escabasse / Emilie Bequignon

douvry.benoit@chicreteil.fr

