



DEMARCHE DIAGNOSTIQUE PRATIQUE des DDB: QUELS EXAMENS UTILES?

**Laurence Bassinet
CHI Créteil**



Etiologies des DDB

<p>Maladie inflammatoire RCH, Crohn, PR, Sjogren....</p>	<p>Déficits immunitaires humoral cellulaire</p>	<p>Autres ABPA Mycob non tuberculeuse Asthme....</p>	<p>Post infectieuse BK, rougeole, coqueluche....</p>
<p>Facteurs extrinsèques Corps étranger Inhalation RGO Malformation postRx....</p>	<p>Maladies génétiques Mucoviscidose DCP AAT</p>		<p>Idiopathique</p>

Séries pédiatriques de DDB

	Karakoc 2001 N=23 Turquie	Edwards 2003 N=60 NZ	Eastham 2004 N=93 UK	Li 2005 N=136 UK	Kim 2011 N = 92 Corée
RGO inhalation		10%	2%	18%	10%
DI	17%	12%	21%	34%	9%
CF	17%		Exclu	Exclu	2%
DCP	13%		1%	15%	4%
Post infect	34%	25%	30%	4%	21%
Idiopathique	0%	50%	18%	26%	14%

Séries adultes de DDB

	Pasteur 2000 N=150 UK	Shoemark 2007 N=165 UK	Série personnelle N=222
Mies inflamm	4%	5%	2.6%
Inhalation RGO	4%	1%	5%
DICV	0.6%	2.4%	1.3%
DI	7.3%	4.2%	5.7%
CF	3%	1%	4.5%
DCP	1.5%	10%	5%
ABPA	7%	8%	1.3%
MNT		2%	0.9%
Post inf	29%	32%	27%
Idiopathique	53%	26%	36%

Pourquoi faire un diagnostic étiologique?

- ✓ **Traitement spécifique**
- ✓ **Prise en charge spécifique** (CRCCM, centre de maladies respiratoires rares...). Conseil génétique
- ✓ **Etudes pédiatriques** de recherche d'étiologie de DDB non CF : dans **> 50%** des cas changement dans la prise en charge
 - ✓ Li ERJ 2005, Kim AAIR 2011
- ✓ **Etudes adultes** de recherche d'étiologie de DDB : dans **15% à 37%** des cas changement dans la prise en charge
 - ✓ Pasteur AJRCCM 2000, Shoemark Res Med 2007



British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis

M C Pasteur, D Bilton and A T Hill

Thorax 2010 65: i1-i58

Bilan de base

- ✓ **Interrogatoire** avec les atcd **personnels** (détresse resp néo natale, ORL, signes digestifs, fertilité.....) et **familiaux**
- ✓ **Début des signes cliniques et âge au diagnostic**
- ✓ **Examen clinique**
- ✓ **Biologie standard**
- ✓ **ECBC**
- ✓ **3 BK crachats**
- ✓ **IgE totales, IgE anti aspergillaire, sérologie aspergillaire**
- ✓ **Fibroscopie bronchique si DDB localisée**
- ✓ **TDM sinus, consultation ORL**

Etiologies des DDB

<p>Maladie inflammatoire RCH, Crohn, PR, Sjogren....</p> <p>Facteurs extrinsèques Corps étranger Inhalation RGO Malformation postRx....</p>	<p>Déficits immunitaires humoral cellulaire</p> <p>Maladies génétiques Mucoviscidose DCP AAT</p>	<p>Autres ABPA Mycob non tuberculeuse Asthme....</p>	<p>Post infectieuse BK, rougeole, coqueluche....</p> <p>Idiopathique</p>
---	--	---	--

FACTEURS EXTRINSEQUES

- ✓ **Inhalation de corps étranger** chez l'adulte est **rare**
- ✓ Inhalation associée à des troubles neurologiques, à des soins dentaires

Baharloo 1999

- ✓ Difficile de faire le lien entre **RGO** et DDB
- ✓ Pas d'étude cas contrôle de RGO comme facteur de risque de DDB. Etude de transplanté cœur poumon où DDB se développe sur poumon transplanté avec un RGO documenté

Reid 1990

- ✓ **L'inhalation devrait être considérée comme une étiologie de DDB chez tous les patients**

ABPA

- ✓ Retrouvée comme étiologie de DDB dans **1 à 10 % des séries de DDB.**

Kelly 2003, Pasteur 2000, Bahous 1985

- ✓ **Faire systématiquement IgE totales, IgE anti aspergillaire, sérologie aspergillaire**

- ✓ **Lien CFTR et ABPA.** Méta-analyse, de 4 études poolées d'ABPA avec recherche CFTR (79 ABPA, 268 contrôles). 1 mutation CFTR retrouvée chez 20 ABPA, versus 10 ds le groupe contrôle.

Argawal 2011

ASTHME

- ✓ **L'asthme peut il être une cause de DDB en dehors de l'ABPA?**
- ✓ Une étude (excluant les ABPA) retrouve chez les asthmatiques allergiques de 20 % à 50% de DDB selon la sévérité de l'asthme. Chez les asthmatiques non allergiques la proportion de DDB passe de 50 à 80%.

Paganin AJRCCM 1996

- ✓ **Chez l'adulte, l'asthme peut être considéré comme étiologie de la DDB, si le bilan étiologique est négatif**

Mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

- ✓ Sur une cohorte de 98 DDB adultes, 9 (10 %) ont une culture positive pour MNT. Dans le groupe MNT + , 2 sur 9 révélateur de mucoviscidose.

Fowler ERJ 2006

- ✓ Etude prospective de 63 pts infectés avec MNT. 95% sont des femmes, âge moyen de 60 ans avec taille plus petite, BMI 21, associées à une scoliose ds 51% des cas. 36% ont une mutation unique ds le gène CFTR (sans diagnostic de mucoviscidose)

Kim AJCCM 2008

- ✓ **CFTR à faire dans ce cadre?**
- ✓ **Suivi régulier des patients infectés par MNT**

Etiologies des DDB

<p>Maladie inflammatoire RCH, Crohn, PR, Sjogren....</p>	<p>Déficits immunitaires humoral cellulaire</p>	<p>Autres ABPA Mycob non tuberculeuse Asthme....</p>	<p>Post infectieuse BK, rougeole, coqueluche....</p>
<p>Facteurs extrinsèques Corps étranger Inhalation RGO Malformation postRx....</p>	<p>Maladies génétiques Mucoviscidose DCP AAT</p>		<p>Idiopathique</p>

Déficits immunitaires

Déficit immunitaire commun variable (DICV)

- ✓ **Le seul des déficits immunitaires humoraux pouvant se révéler à l'âge adulte**
- ✓ Prévalence: 1/25000 en France
- ✓ Infections récidivantes ORL, bronchopulm, cutanées....
- ✓ Formes familiales ds 20 à 25 % des cas

- ✓ **Effondrement du taux des gammaglobulines <5g/l,** avec diminution prédominante des **IgG** associée à celle des IgA ds 70% des cas et à celle des IgM ds 82%.

Diagnostic d'un DICV

- ✓ Dans les études de DDB, <3% sont révélateurs de DICV mais avec un impact thérapeutique certain
- ✓ **IgG, IgA, IgM , EPP systématique**
- ✓ **Faut il doser les sous classes d'IgG et mesurer les anticorps vaccinaux?**

Déficit en sous classes d'IgG

- ✓ Etude de 65 DDB majoritairement adultes : chez 31 patients déficit **en sous classes** (>IgG2) avec réponse vaccinale (anti pneumococcique et anti *Haemophilus influenzae*) altérée.
De Gracia AJRRCM1996
- ✓ Sur 107 pts DDB adultes, 12 pts ont une réponse vaccinale (anti pneumococcique et anti *Haemophilus influenzae*) altérée avec taux d'IgG normal et diminution d'IgG2
Vendrell Chest 2005
- ✓ Réponse vaccinale IgA et IgG2 (anti polysaccharide de pneumocoque) altérée chez 15 sur 26 pts DDB adultes avec tableau clinique plus sévère
Van Kessel ERJ 2005

Déficit en sous classes d'IgG

- ✓ Rôle du **déficit des sous classes d'IgG** avec un taux quasi normal de gammaglobulines est **controversé**.
Pasteur Thorax 2010
- ✓ **Donc en 2 ème intention, étude à réaliser en collaboration avec les immunologistes :**
 - ✓ Sous classes d'IgG
 - ✓ Anticorps vaccinaux

Maladies génétiques

MUCOVISCIDOSE (CF)

- ✓ Maladie autosomique récessive (1/3000 naissances)
 - ✓ Un ou **plusieurs signes cliniques typiques**
 - Ou un atcd familial ds la fratrie
 - Ou un dépistage néonatal
 - ET un résultat biologique** prouvant une anomalie du **CFTR**
 - Test de la sueur (TS) positif ($Cl^- > 60$ mmol/L)
 - Identification de 2 mutations sur le gène CFTR
 - Ou anomalies du transport ionique (ddp nasale)
- Rapport de consensus de la Cystic Fibrosis Foundation

Signes cliniques évocateurs de CF

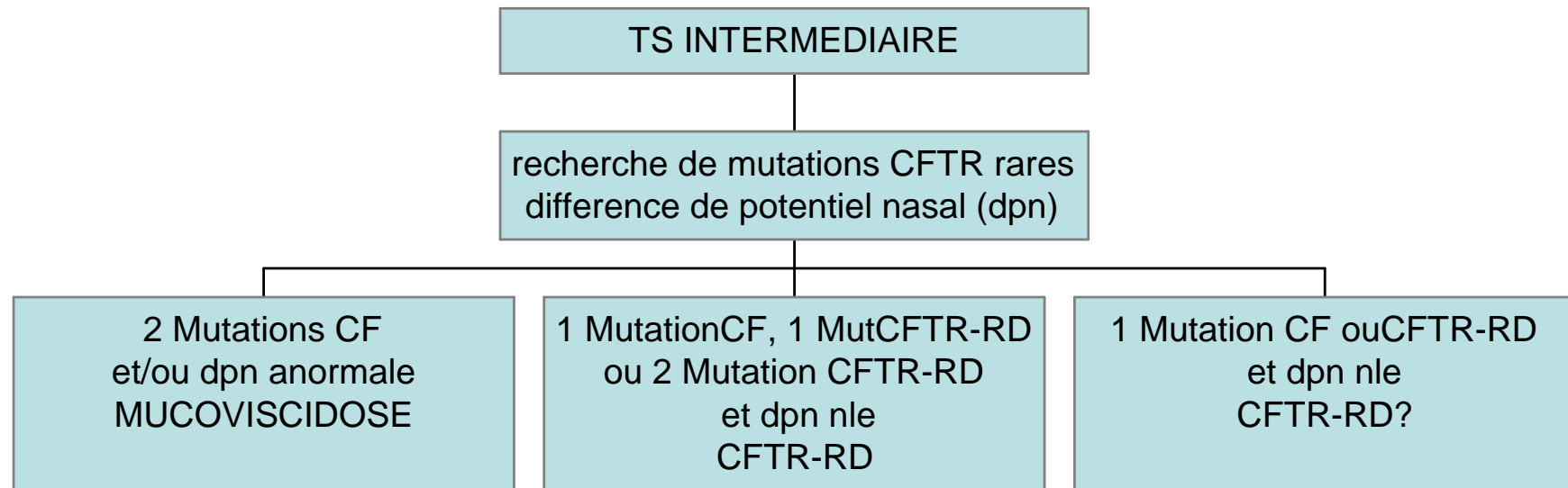
1. **Maladie sinopulmonaire chronique :**
 - ✓ Infection avec **germes retrouvés ds la CF : staph doré, HI non typable, Pyo, maltophilia et cepacia**
 - ✓ Toux et expectoration chroniques
 - ✓ Obstruction des voies aériennes (wheezing et air trapping)
 - ✓ **Polypose nasale**
 - ✓ **Hippocratisme digital**
2. **Anomalies gastrointestinales et nutritionnelles :**
 - ✓ Intestinal : iléus, SIOD, prolapsus rectal
 - ✓ **Pancréatique : IPE, pancréatite aigue récidivante, PC**
 - ✓ Hépatique
 - ✓ Nutritionnelles
3. **Syndrome de perte de sel**
4. **Azoospermie obstructive**

Farell 2008 J Pediatr

MUCOVISCIDOSE (CF)

- ✓ Dans séries de DDB adultes, CF représente **3 à 7% des étiologies.**
- ✓ Sur 601 DDB adultes , **46 (7,6%) pts ont la mucoviscidose**
- ✓ 74% sont suffisants pancréatiques
- ✓ ECBC : **Staph doré** chez 48%, Pyo chez 43%
- ✓ 37 pts ont un TS + et 9 pts ont un TS intermédiaire ou normal.
- ✓ Analyse complète du gène CFTR

TS intermédiaire (Cl⁻ : 30 - 59 mmol/L)



CFTR-RD : CFTR-Related Disease

Adapté de Bombieri J Cystic Fibros 2011

MUCOVISCIDOSE

- ✓ **CF à rechercher si :**
 - ✓ **< 40 ans ou > 40 ans et bilan étiologique négatif**
 - ✓ **Staph doré dans l'ECBC**
 - ✓ **Malabsorption**
 - ✓ **Stéatorrhée ds l'enfance**
 - ✓ **Stérilité masculine**
 - ✓ **DDB lobes supérieurs**

DYSKINESIE CILIAIRE PRIMITIVE

- ✓ Maladie **autosomique récessive**, rare (1/16000)
- ✓ Syndrome de **Kartagener** : DDB, sinusite, *situs inversus* (1/32000)

- ✓ Etude de 78 patients DCP (dont 44 adultes)
- ✓ Infections respiratoires basses à répétition → DDB (83%)
- ✓ **Sinusite chronique purulente diffuse** (100%)
- ✓ **Otite séromuqueuse chronique** (95%)
- ✓ Symptômes respiratoires néonataux (73%)
- ✓ Hypofertilité féminine, stérilité masculine

Noone, AJRCCM 2004,

DYSKINESIE CILIAIRE PRIMITIVE

**Présence d'une DDB (diffuse ou localisée) sur le TDM
ET au moins un des items:**

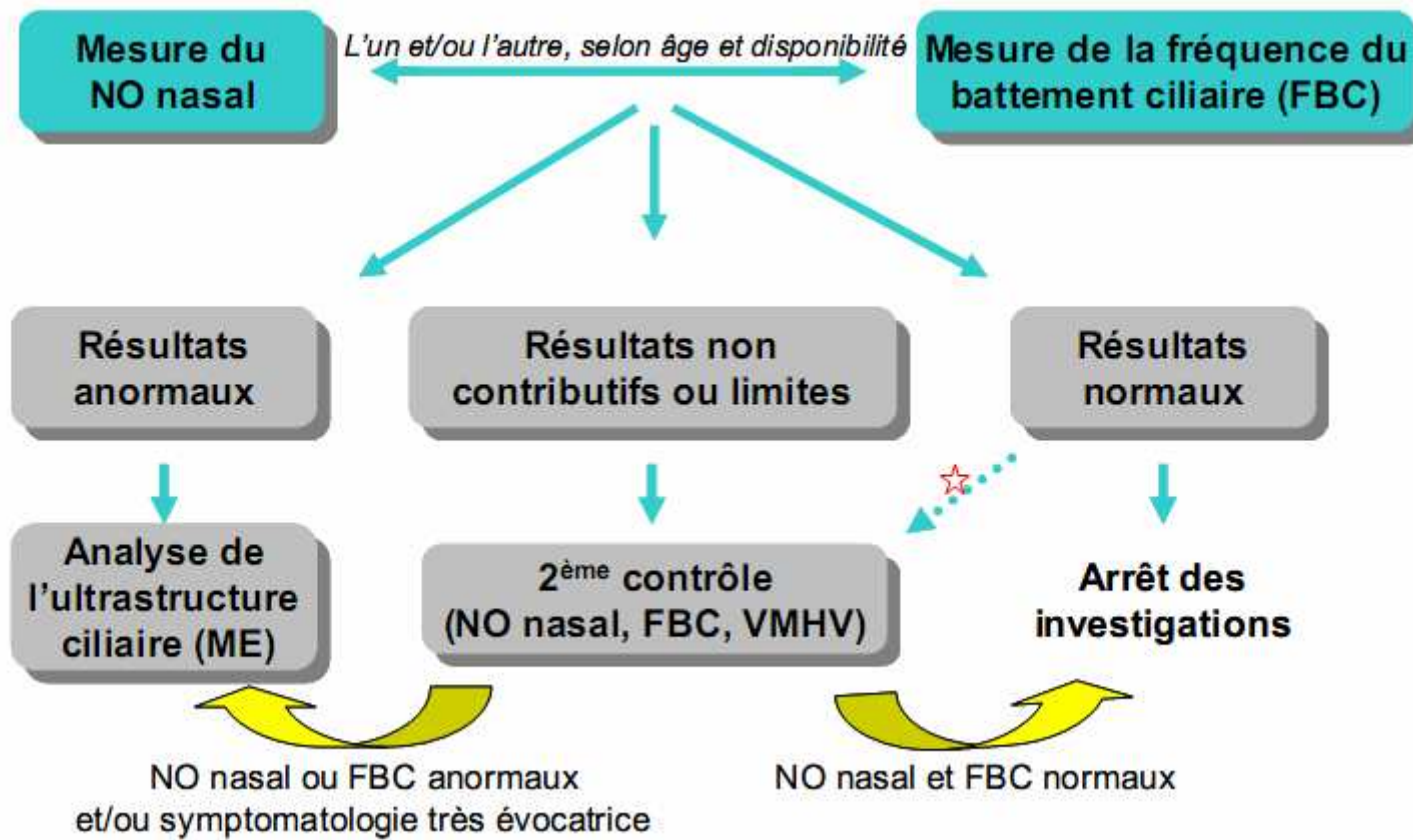
- situs inversus
- histoire familiale de DDB, consanguinité
- atteinte ORL (rhinosinusite oedémato purulente, OMA, OSM récidivantes et persistantes)
- troubles de la fertilité (spermatozoides immobiles, grossesse ectopique, hypofertilité)
- Début des signes dans l'enfance

- bilan étiologique de DDB négatif

Diagnostic de DCP

- ✓ Mesure du **NO nasal** (effondré ds DCP <100 (nl/min))
- ✓ **Prélèvement nasal** (ou bronchique) à distance d'une infection respiratoire et sous antibiotique :
 1. Etude du **battement ciliaire** (brosse) par MO (battement normal =10Hz)
 2. Analyse de **l'ultrastructure ciliaire** (biopsie ou curetage) par ME si battement anormal ou si tableau clinique très évocateur
- ✓ **Analyse génétique** selon l'anomalie ultrastructurale détectée
- ✓ **Diagnostic difficile. Recours à des centres spécialisés**

Barbato ERS Task Force ERJ 2009



DEFICIT EN α 1 ANTI TRYPSINE (AAT)

- ✓ Dans les séries scannographiques de déficitaires en AAT (PiZZ), DDB retrouvées dans 43 % à 95% des cas. L'**emphysème** est quasi constant.

Shin Chest 1993, King Radiology 1996, Parr AJRRCM 2007

- ✓ Dans les séries de DDB, déficit en AAT représente <1% des étiologies
Pasteur 2000, Shoemark 2007
- ✓ **Pas de dosage d' AAT en routine sauf si emphysème aux bases**

Etiologies des DDB

<p>Maladie inflammatoire RCH, Crohn, PR, Sjogren....</p> <p>Facteurs extrinsèques Corps étranger Inhalation RGO Malformation postRx....</p>	<p>Déficits immunitaires humoral cellulaire</p> <p>Maladies génétiques Mucoviscidose DCP AAT</p>	<p>Autres ABPA Mycob non tuberculeuse Asthme....</p>	<p>Post infectieuse BK, rougeole, coqueluche....</p> <p>Idiopathique</p>
---	--	---	--

DDB POST INFECTIEUSES

- ✓ **Encore 30% des étiologies de DDB**
- ✓ Germes : Pneumonies bactériennes, coqueluche, mycoplasme... BK. Pneumonies virales : adénovirus, rougeole, VRS, influenzae....
- ✓ Infection impliquée comme étiologie de DDB quand les **signes de DDB débutent juste après l'infection.**
- ✓ En pratique, il y a souvent un **délai** entre infection et DDB.
- ✓ Chez 31% à 50% des DDB avec atcd d'infection, présence d'une rhinosinusite chronique remettant en cause l'étiologie post infectieuse
Pasteur 2000, Shoemark 2007

DDB POST INFECTIEUSES

- ✓ **Diagnostic d'élimination** (atcd d'infection à rechercher++, étiologie à retenir selon temporalité et bilan étiologique)
- ✓ **Identification d'une cause post infectieuse limite la poursuite des investigations en particulier chez le sujet âgé**

Terrain, âge de début
Signes extra respiratoires
Bilan de « base »

Terrain, âge de début
Signes extra respiratoires
Bilan de « base »



« Contexte particulier »



Maladies inflammatoires
Facteurs extrinsèques

