

Index de clairance pulmonaire (ICP) et dyskinésie ciliaire primitive (DCP)

Philippe REIX

Service de pneumologie pédiatrique

Hôpital Femme Mère et Enfant

Hospices civils de Lyon

Bron

Zone silencieuse

CONVECTION

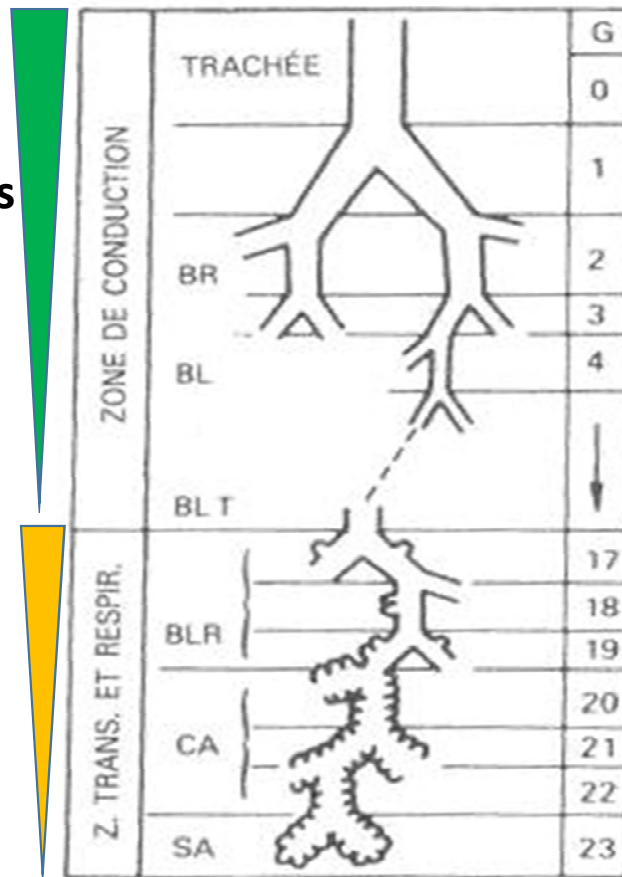
Grosses voies aériennes
($< 16^{\text{ème}}$ génération)

Zone de transition
CONVECTION-DIFFUSION

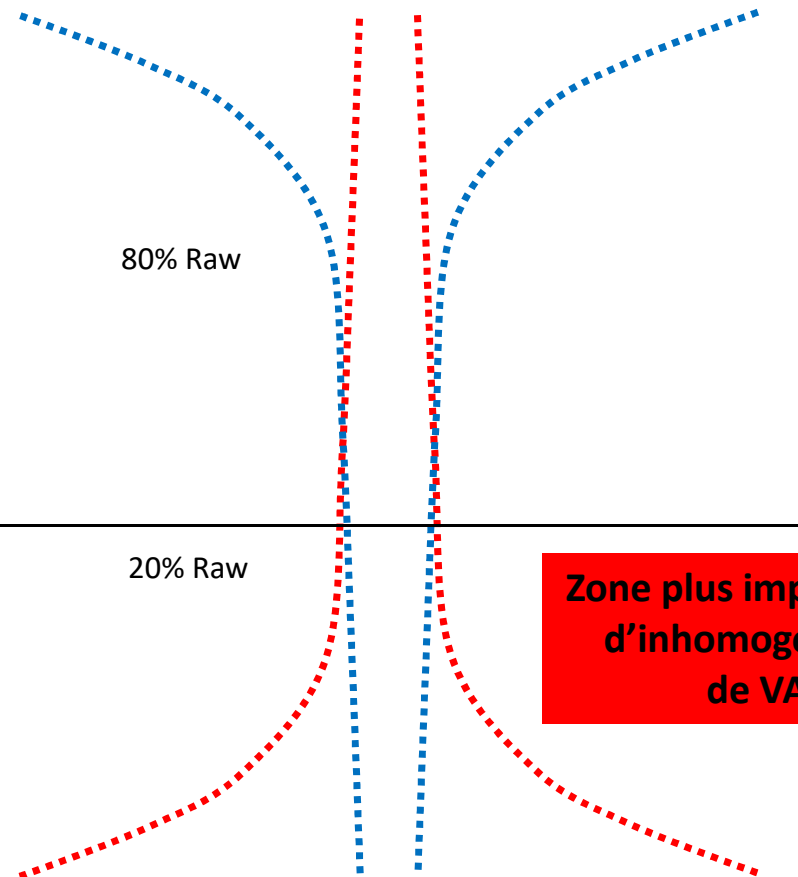
DIFFUSION

ZONE SILENCIEUSE

Petites voies aériennes
($> 16^{\text{ème}}$ génération)



Résistance



80% Raw

20% Raw

**Zone plus importante
d'inhomogénéité
de VA**

Surface cumulée des
sections des VA

Index de clairance pulmonaire (ICP) ou Lung Clearance Index (LCI)

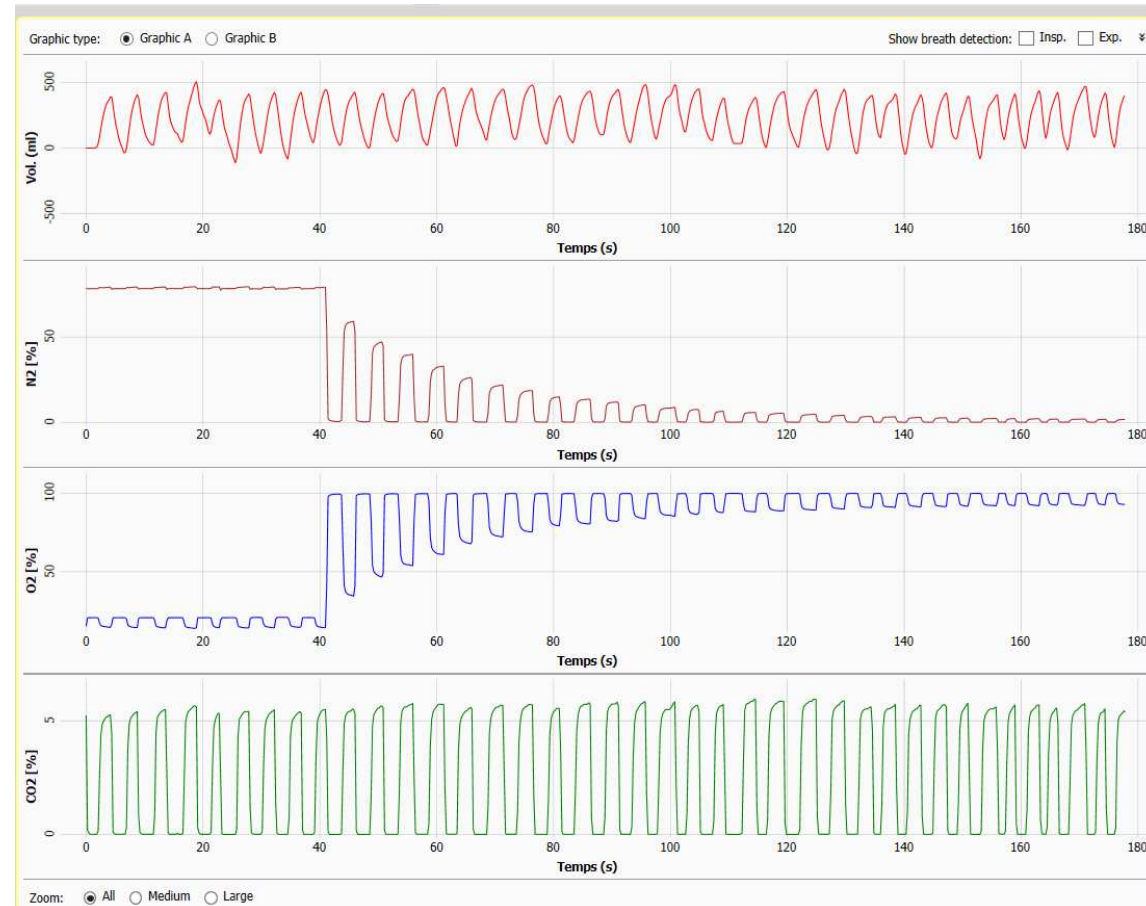
- **Marqueur de l'inhomogénéité de ventilation (IVA)**
- **Permet d'explorer la zone silencieuse**
- **En cas d'atteinte des petites VA : ↗ de l'IVA**
- **Augmentation du nombre de cycles ventilatoires nécessaire pour « éliminer » un gaz traceur**

Comment mesurer l'ICP?

Gaz endogène (N₂)

- Rinçage de l'N₂ des VA par inhalation d'O₂ pur
- Ventilation courante
- Jusqu'au 1/40^{ème} de le [N₂] initiale
- ICP_{2,5} car mesure [N₂]_{norm}/40 = 2,5
- Mesure CRF cycles à cycles

$$ICP = \frac{\text{Volumes expirés cumulés } \left(\frac{1}{40\text{ème}}\right)}{\text{Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)}}$$

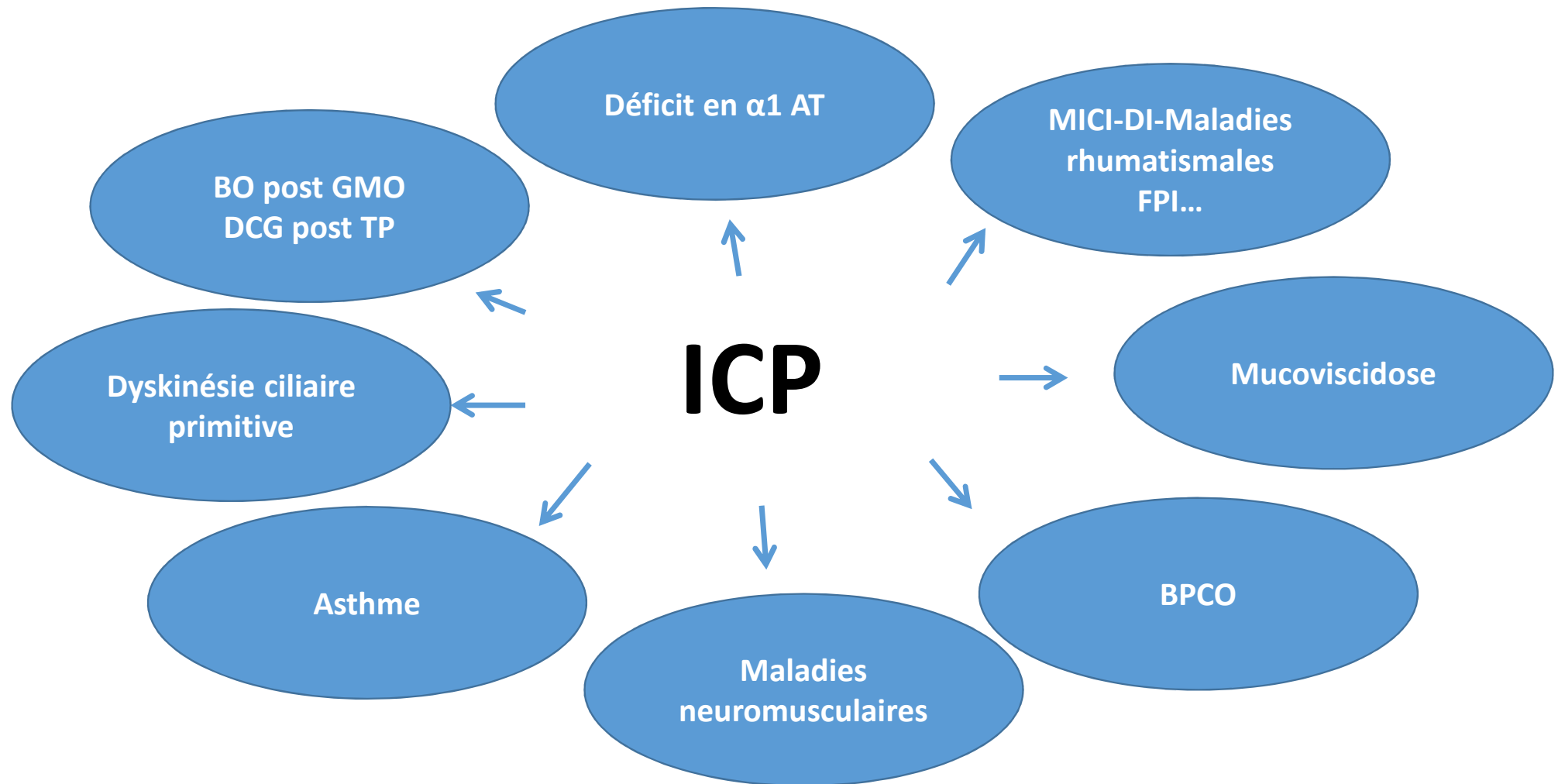




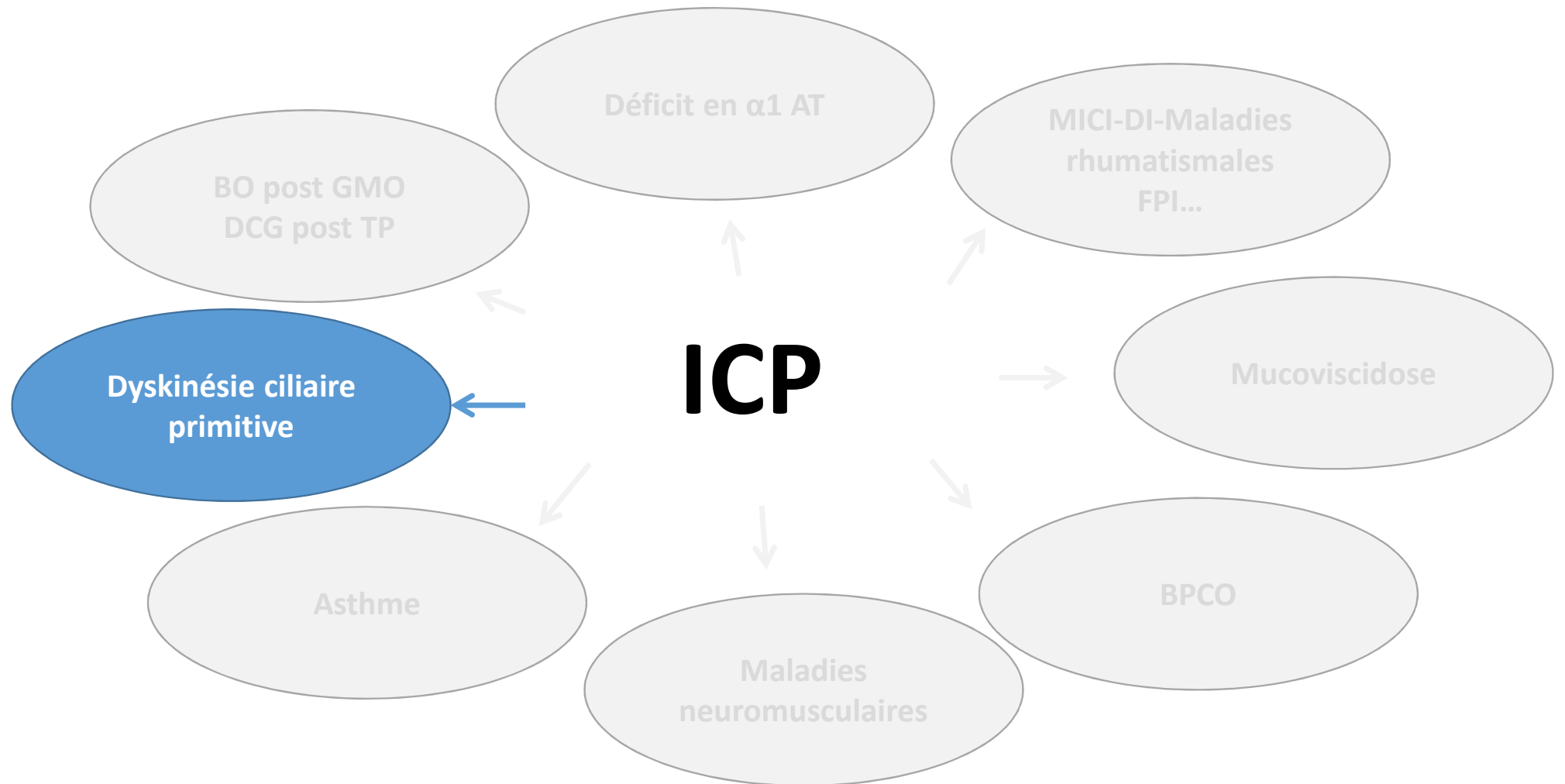
En France

12 centres équipés
du même appareil
Exhalyzer D®
Ecomedics

Les applications



Les applications



Intérêts

- Caractériser une atteinte respiratoire même lorsque les indices spirométriques (*ie* VEMS) sont normaux
 - Dans le PNDS (2017) la réalisation de la mesure de l'ICP pour le suivi des patients est indiquée lorsque cela est possible.
 - « cette technique, pourrait, dans les années futures, être un outil intéressant pour le suivi des patients. »
- Corréler l'évolution de ce marqueur à l'évolution clinique (survenue de Pex) microbiologique, radiologique
- Evaluer la variabilité de ce marqueur (critère évaluation en RC)

Données transversales

- 7 études transversales
 - 74% à 95% des patients DCP ont une valeur ICP anormale
 - 15 à 48% des patients DCP avec VEMS « normal » ont ICP élevé
 - Corrélation ICP et VEMS
 - Boon (2015): **OUI** ($r = -0,519$ ($p = 0,001$))
 - Irving (2014) et Green (2016): **NON** ($r = -0,31$ (0,82)) et ($r = 0,09$ (0,12))
 - Corrélation ICP et lésions radiologiques au scanner
 - Boon (2015): **OUI** (0,8 (0,001))
 - Irving (2014): **NON** (« no correlation »)
 - Corrélation ICP et phénotype ultrastructurale (n = 69)
 - Irving (2018): ICP (anomalies microtubules) > ICP (abs de BD) > ICP (US normale)

Données longitudinales

- 2 études longitudinales
 - Irving (2017)
 - 29 patients (E + A)
 - 100% ont valeurs d'ICP > 1,96, et 89% ont un VEMS < -1,96
 - 12 patients ont eu ICP en 2009-2010 (A1) puis ICP en 2014-2015 (A5)
 - Pas de changement significatif de l'ICP (-0,3 U, 4%) ou VEMS (-0,4 z score, 16%) entre A1 et A5
 - Kobbernagel (2019)
 - 42 patients (E + A) suivi prospectif d'une année
 - 3 mesures de l'ICP (M0/M≈3/M≈12)
 - Pas d'évolution du VEMS (de -1.38 (1.15) à -1.24 (1.25); p = 0.83)
 - Augmentation de l'ICP (de 10.20 (2.11) à 10.46 (2.50) **0.51** (0.12; 0.91); p = 0.01)
 - Patient avec PA chronique (n = 5): inhomogénéité plus importante
 - Bonne indice de corrélation intra-classe pour l'ICP (0.83 (0.71; 0.89))

Caractéristiques des études					Principaux résultats				
Auteur [ref]	Année	Effectifs de patients	Âges (ans)	Type d'étude	ICP anormal (1)	Nb patients avec VEMS Normal/ICP anormal	Corrélation ICP-VEMS R value (p value)	Corrélation ICP-scanner R value (p value)(2)	Commentaires des auteurs
Boon [6]	2015	38 DCP 70 CTL	5-25	Transversale	28/38 (74%)	18/38 (47%)	-0,519 (0,001)	0,8 (0,001)	ICP prédit l'anormalité du scanner mieux que VEMS ICP + sensible que le VEMS
Irving [7]	2014	33 DCP 127 MV	24,66 16,26	Transversale	DCP : 31/33 (93%) MV : 92/127 (72%)	5/33 (15%) 35/127 (27%)	-0,31 (0,82)	« no correlation »	Pas de corrélation ICP avec VEMS et données du scanner
Green [24]	2012	27 DCP	6,3-18,5	Transversale	23/27 (85%)	13/27 (48%)	ND	ND	
Green [25]	2016	28 DCP 60 MV 48 CTL	10,7-14,6 9,9-15,1 9,5-15,4	Transversale	DCP: 23/28 (82%) MV : 57/60 (95%) -/-	ND	DCP : 0,09 (0,12) MV : 0,36 (0,001)	ND	
Nyilas [26]	2015	47 DCP	4-42,3	Transversale	ND	ND	0,67 (0,001)	ND	
Nyilas [27]	2018	49 DCP 37 CTL	14,7 +/- 6,6	Transversale	37/49 (75%)	18/49 VEMS aN	ND		
Irving [20]	2018	69 DCP	4-41	Transversale	Corrélation entre les anomalies ultra structurales ciliaires et valeurs de l'ICP Désorganisation axonémale : 10,24 Absence de bras de dynéine : 8,3 Ultrastructure normale : 7,63				Corrélation phénotype ultra structurale et valeur ICP
Irving [18]	2017	29 DCP	ND	Longitudinale rétrospectif (5 ans)	Changement moyen de l'ICP -0,3 U (NS)	Changement moyen de VEMS -0,4 Z-score (NS)	ND	ND	
Kobbernagel [19]	2019	42 DCP	6-29	Longitudinale prospectif (1 an)	Changement moyen de l'ICP 0,51 U (0,12-0,9) (0,01)	Changement moyen de VEMS 0,02 Z-score (-0,18-0,22)(0,83)	ND	ND	

(1) ICP aN : ICP anormal (augmenté) définit par un Z-score de la valeur mesurée > 1,96 ; (2) les scores radiologiques utilisés sont différents dans les études : Boon et al (score de brody modifié), Irving et al (score non précisé). DCP : dyskinesie ciliaire primitive ; MV : mucoviscidose ; CTL : contrôle sain, ND : non déterminé

Au total

- Fréquence élevée des inhomogénéité de ventilation patients DCP
- Y compris chez patients avec VEMS normal (1 sur 2?)
- Corrélations avec VEMS (?), données radio (?), données US (?)
- Progression de l'ICP sur une année de suivi (+0,51/an)

MAIS

- Peu de données sur période suivi plus long
- Corrélation avec marqueur clinique (Pex; Symptômes respiratoires), microbiologique ?

Projet SINCLAIR (Suivi longitudinal sur 3 ans de l'INdex de CLAIRance pulmonaire dans une cohorte d'enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive)

- Centres investigateurs: Lyon et Paris (Necker)
- Suivi de 70 patients pédiatriques pendant 3 années
- Suivi clinique/microbiologique habituel + (QdV et ICP) tous les 6 mois
- TDM en début et fin de suivi
- Objectif principal
 - montrer la corrélation de l'ICP avec l'atteinte respiratoire clinique (PEx, symptômes respiratoires) , dans une population d'enfants de 4 ans ou plus, atteints de DCP.
- Objectifs secondaires
 - Décrire l'évolution de l'ICP sur 3 ans
 - Comparer la corrélation entre l'ICP et l'atteinte respiratoire et la corrélation entre le VEMS et l'atteinte respiratoire
 - Rechercher une corrélation entre la colonisation bactérienne et la valeur de l'ICP
 - Rechercher une corrélation entre l'atteinte sur le scanner pulmonaire et la valeur de l'ICP.
 - Rechercher une corrélation entre les caractéristiques génétiques (CCDC39 et CCDC40) et l'évolution de l'ICP.