



HAL
open science

Formes cliniques de la dyskinésie ciliaire primitive des bronches chez l'enfant: à propos de 13 observations

Ludovic Moreau

► **To cite this version:**

Ludovic Moreau. Formes cliniques de la dyskinésie ciliaire primitive des bronches chez l'enfant: à propos de 13 observations. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01731969

HAL Id: hal-01731969

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731969>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et 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 une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 137



THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

MOREAU Ludovic

le

30 Octobre 2000

**FORMES CLINIQUES
DE LA DYSKINESIE CILIAIRE PRIMITIVE
DES BRONCHES CHEZ L'ENFANT**

A propos de 13 observations

Examineurs de la thèse :

M. Le Professeur
M. Le Professeur
M. Le Professeur
Mme Le Docteur

P. MONIN
B. FOLIGUET
M. VIDAILHET
J. DERELLE
BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1

Président
Juge
Juge
Juge



D 007 184168 8

2121 港 2011



THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

MOREAU Ludovic

le

30 Octobre 2000

**FORMES CLINIQUES
DE LA DYSKINESIE CILIAIRE PRIMITIVE
DES BRONCHES CHEZ L'ENFANT**

A propos de 13 observations

Examineurs de la thèse :

M. Le Professeur
M. Le Professeur
M. Le Professeur
Mme Le Docteur

P. MONIN
B. FOLIGUET
M. VIDAILHET
J. DERELLE

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et Biologie Moléculaire)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (Bactériologie, Virologie-Hygiène)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (Maladies infectieuses - maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (Médecine du travail et des risques professionnels)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (Médecine légale)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (Biostatistiques et informatique médicale)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (Hématologie)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(Génie biologique et médical)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (Cancérologie)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(Radiothérapie)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (génétiq ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (Cardiologie et maladies vasculaires)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Hépatologie, gastro-entérologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (Chirurgie digestive)

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

| | |
|---|--|
| Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i> | Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i> |
| Professeur Paul MICHIENSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i> | Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i> |
| Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i> | Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i> |
| Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i> | Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i> |
| Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i> | |
| Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i> | |
| Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i> | |
| Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i> | |
| Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i> | |

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. MONIN
Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et nous vous prions d'accepter nos remerciements.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour votre confiance et votre soutien dans l'élaboration de ce travail.
Nous vous prions d'accepter nos remerciement pour votre enseignement et votre disponibilité, et vous assurons de notre respectueuse reconnaissance.

Veillez trouver, en ce travail, l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur B. FOLIGUET

Professeur d'histologie, embryologie et cytogénétique

Officier dans l'ordre des palmes académiques

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger spontanément notre travail.
Nous vous remercions pour votre enseignement et pour votre disponibilité.

Veillez trouver, en ce travail, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur M. VIDAILHET
Professeur de Pédiatrie
Officier dans l'ordre des palmes académiques

Nous vous sommes très reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous tenons particulièrement à vous honorer pour vos connaissances dont vous avez toujours su nous faire profiter, pour votre disponibilité et pour votre soutien.

Veillez trouver, en ce travail, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur J. DERELLE

Nous vous sommes très reconnaissants pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir inspiré le sujet de cette thèse.
Nous tenons tout particulièrement à vous exprimer notre profonde gratitude pour votre enseignement, votre dévouement, votre soutien quotidien et les précieux conseils que vous avez su nous donner.

Veillez trouver, en ce travail, l'expression de notre immense gratitude.

A ma chère mère,

En te remerciant pour ton immense soutien dont tu as fait preuve dans les différents chemins que j'ai pu suivre, pour l'éducation que tu m'a donné et les sacrifices que tu as fait pour je puisse réaliser tous mes projets.
Que cette thèse soit le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon amour.

A ma grand-mère,

Pour ta sagesse et ton amour.
En espérant que ce travail soit le reflet des nombreuses valeurs que tu portes en toi.

A mon frère Eric,

Sans qui je n'aurais jamais été ce que je suis.
Merci d'avoir choisi d'être mon frère aîné.

A Géraldine,

Depuis que nos routes se sont croisées un jour de printemps, le chemin que nous parcourons ensemble est embelli de ton amour, de ta tendresse et de ta naïveté.
Je te remercie infiniment de ton aide, de ton soutien, et de ta présence à mes côtés.

A Jacques,

Mon maître.

Aux autres membres de ma famille,

A tous mes amis,

A tous ceux dont la présence a été une aide.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".



TABLE DES MATIERES

| | |
|---|---------|
| TABLE DES MATIERES | Page 14 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | Page 20 |
| LISTE DES TABLEAUX | Page 21 |
| LISTE DES FIGURES | Page 21 |
| LISTE DES PHOTOS | Page 22 |
| LISTE DES ALGORITHMES | Page 22 |
| I) INTRODUCTION | Page 23 |
| II) HISTORIQUE | Page 25 |
| III) PHYSIOPATHOLOGIE DE L'EPURATION DU MUCUS DES VOIES AERIENNES | Page 27 |
| A) STRUCTURE NORMALE DU SYSTEME MUCOCILIAIRE | Page 29 |
| 1) Ciliogénèse | Page 29 |
| 2) Localisation et répartition des épithéliums ciliés chez l'homme | Page 30 |
| 3) Les cellules ciliées | Page 31 |
| 4) Ultrastructure des cils bronchiques | Page 33 |
| a) La tige | Page 33 |
| b) La zone de transition | Page 36 |
| c) Le corpuscule basal | Page 37 |
| d) La racine ciliaire | Page 37 |
| 5) Les autres cellules de l'épithélium de surface | Page 39 |
| a) Les cellules muqueuses | Page 39 |
| b) Les cellules basales | Page 39 |
| c) Les cellules en « brosse » | Page 40 |
| d) Les cellules chromaffines | Page 40 |
| 6) Les cellules de la sous-muqueuse | Page 40 |
| 7) Le mucus respiratoire | Page 41 |
| a) Composition biochimique du mucus | Page 41 |
| b) Contrôle neurohumoral de la sécrétion du mucus | Page 43 |
| c) Propriétés physiques du mucus | Page 43 |
| B) MOTILITE CILIAIRE ET INTERACTION CIL-MUCUS DANS L'EPURATION DES VOIES AERIENNES | Page 45 |
| 1) Battement ciliaire | Page 45 |
| a) Battement ciliaire propement dit | Page 45 |
| b) La fréquence du battement ciliaire | Page 48 |
| c) Automatisme | Page 48 |
| d) Coordination ciliaire | Page 48 |
| e) Clairance muco-ciliaire | Page 51 |

| | |
|---|---------|
| 2) Mécanisme moléculaire | Page 52 |
| a) Rôle de la dynéine | Page 55 |
| b) Régulation du battement ciliaire | Page 57 |
| c) Interaction cils-mucus | Page 57 |
| C) FACTEURS INFLUENÇANTS LE TRANSPORT MUCOCILIAIRE | Page 59 |
| 1) Facteurs physiologiques de variation de l'épuration du mucus | Page 59 |
| a) Température et hygrométrie | Page 59 |
| b) Osmolarité du mucus | Page 60 |
| c) Modifications du pH | Page 60 |
| d) Equilibre hydroélectrolytique de la phase périciliaire | Page 60 |
| e) Age et sexe | Page 60 |
| f) Posture | Page 61 |
| g) Rythme circadien et sommeil | Page 61 |
| e) L'exercice | Page 61 |
| 2) Altération et régénération épithéliale | Page 61 |
| a) Lésions aiguës | Page 62 |
| b) Lésions chroniques | Page 62 |
| 3) Facteurs pathologiques de variation de l'épuration du mucus | Page 63 |
| a) Facteurs environnementaux | Page 63 |
| • Tabac | Page 63 |
| • Alcool | Page 63 |
| • Polluants environnementaux | Page 64 |
| b) Facteurs infectieux | Page 64 |
| • Infections virales | Page 64 |
| • Infections bactériennes | Page 65 |
| c) Maladies acquises | Page 65 |
| d) Facteurs iatrogènes | Page 65 |
| • Irradiation | Page 65 |
| • Anesthésie | Page 66 |
| • Ventilation assistée | Page 66 |
| • Bronchoscopie | Page 66 |
| • Oxygénothérapie | Page 66 |
| • Dérivés salicylés | Page 66 |
| IV) ASPECTS CLINIQUES | Page 67 |
| A) DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE | Page 68 |
| B) PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE | Page 69 |
| C) CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES | Page 70 |
| D) TABLEAU CLINIQUE | Page 71 |
| 1) Notion familiale | Page 72 |
| 2) Présence d'un situs inversus | Page 72 |
| 3) Manifestations oto-rhino-sinusiennes | Page 74 |

| | |
|--|---------|
| a) les symptômes constants | Page 74 |
| • Rhinorrhée séromuqueuse | Page 74 |
| • Sinusite chronique | Page 74 |
| b) Autres symptômes | Page 75 |
| • Polypose naso-sinusienne | Page 75 |
| • Otite séromuqueuse chronique | Page 76 |
| • Surdité de perception | Page 76 |
| • Anosmie | Page 76 |
| 4) Atteinte des voies aériennes inférieures | Page 76 |
| 5) Les autres manifestations cliniques | Page 78 |
| a) Appareil cardiovasculaire | Page 78 |
| b) Appareil digestif | Page 78 |
| c) Appareil génital masculin | Page 79 |
| d) Appareil genital féminin | Page 80 |
| e) Appareil neurologique | Page 80 |
| | |
| E) ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES | Page 81 |
| 1) Stéatose hépatique | Page 81 |
| 2) Syndrome d'Usher de type 1 | Page 81 |
| 3) Autres | Page 82 |
| | |
| F) EVOLUTION | Page 84 |
| 1) En l'absence de traitement | Page 84 |
| 2) Sous traitement | Page 84 |
| | |
| G) BILAN DE LA MALADIE | Page 86 |
| 1) Radiographie pulmonaire | Page 86 |
| 2) Examens complémentaires | Page 87 |
| a) Eliminer les principaux diagnostics différentiels | Page 87 |
| b) Fibroscopie bronchique | Page 88 |
| c) La tomodensitométrie thoracique | Page 89 |
| d) Les gazs du sang | Page 90 |
| e) L'examen cyto bactériologique des crachats | Page 90 |
| f) L'exploration fonctionnelle respiratoire | Page 90 |
| g) L'examen ORL | Page 91 |
| h) La bronchographie | Page 91 |
| i) Bilan cardiologique | Page 92 |
| j) Scintigraphie pulmonaire | Page 92 |
| k) Etude de la fonction des polynucléaires | Page 93 |
| | |
| V) ETUDES CILIAIRES | Page 94 |
| | |
| A) LES TECHNIQUES D'ETUDES CILIAIRES | Page 95 |
| 1) Etudes fonctionnelles du battement ciliaire | Page 95 |
| a) Etude stroboscopique | Page 95 |
| b) Etude microphoto-oscillographique | Page 96 |
| c) Etude microcin matographique | Page 97 |
| d) Mesure de l'activité ciliaire à l'aide du laser | Page 99 |
| e) Enregistrement du potentiel intracellulaire | Page 99 |

| | |
|---|--------------|
| 2) Mesure de la vitesse de transport du mucus | Page 99 |
| a) Mesure de la vitesse de transport du mucus par indicateurs colorés | Page 100 |
| b) Mesure de la vitesse de transport du mucus des voies aériennes supérieures par le Test à la saccharine | Page 100 |
| • Modalités pratiques | Page 101 |
| • Inconvénients | Page 101 |
| • Résultats | Page 102 |
| • Test à la saccharine en tant que test de dépistage | Page 103 |
| c) Mesure de la vitesse de transport du mucus des voies aériennes supérieures par méthode isotopique | Page 103 |
| • Modalités pratiques | Page 103 |
| - Les marqueurs radioactifs | Page 103 |
| - Les substrats | Page 104 |
| - Le dépôt du traceur | Page 104 |
| • Résultats | Page 104 |
| • Autres analyses | Page 105 |
| • Facteurs influençant la clairance nasale mesurée par la méthode isotopique | Page 105 |
| d) Mesure de la vitesse de transport du mucus des voies aériennes inférieures par méthode isotopique | Page 105 |
| 3) Mesure de la clairance mucociliaire | Page 106 |
| a) Les différents aérosols | Page 106 |
| b) Les résultats | Page 107 |
| c) Les facteurs influençant les résultats | Page 107 |
| 4) Etude de l'activité ciliaire | Page 108 |
| a) Le prélèvement | Page 108 |
| • Brossage ou biopsie | Page 108 |
| • Le prélèvement nasal | Page 109 |
| • Le prélèvement bronchique | Page 109 |
| • Les milieux de survie | Page 109 |
| • En pratique : prélèvements au niveau de plusieurs sites | Page 110 |
| b) Etude en microscopie optique | Page 111 |
| • Observation simple des cellules | Page 111 |
| • Analyse histologique | Page 111 |
| c) Etude ultrastructurale ciliaire en microscopie électronique | Page 112 |
| • La fixation | Page 112 |
| • Analyse histologique | Page 112 |
| • Limites de la microscopie électronique en tant que moyen diagnostique | Page 113 |
| 5) Culture des cellules épithéliales ciliées | Page 114 |
| 6) Mesure de la concentration en oxyde nitrique | Page 115 |
| 7) Marquage immunohistochimique par un anticorps anti-dynéine | Page 118 |
| B) LES RESULTATS | Page 119 |
| 1) Résultats de l'étude fonctionnelle du battement ciliaire | Page 119 |
| 2) Résultats de l'étude en microscopie optique | Page 120 |
| 3) Résultats de l'étude ultrastructurale en microscopie électronique | Page 121 |
| a) Anomalies des structures de connexion | Page 121 |

| | |
|--|----------|
| b) Anomalies des microtubules | Page 122 |
| • Anomalies de nombre | Page 122 |
| • Anomalies de structure | Page 122 |
| c) Absence de toutes les structures axonémales | Page 123 |
| d) Aplasie ciliaire | Page 123 |
| e) Désorientation ciliaire | Page 123 |
| f) Cils composés | Page 126 |
| g) Cils intracytoplasmiques | Page 126 |
| h) Taille excessive des cils | Page 126 |
| i) Courbure de la pointe des cils | Page 126 |
| j) Anomalies des corpuscules basaux | Page 126 |
| k) Anomalies de la membrane ciliaire | Page 126 |
| 4) Anomalies primitives ou secondaires | Page 127 |
| a) Anomalies primitives | Page 127 |
| b) Anomalies secondaires | Page 128 |
| c) Anomalies non spécifiques | Page 128 |
| 5) Relations anomalies ultrastructurales/fonction ciliaire | Page 130 |
| a) Corrélation avec la clairance mucociliaire | Page 130 |
| b) Corrélation avec la motilité ciliaire | Page 130 |
| | |
| C) LES CRITERES DIAGNOSTIQUES | Page 132 |
| | |
| V) GENETIQUE | Page 137 |
| | |
| A) Hétérogénéité génétique | Page 137 |
| B) Rôle des cils dans l'asymétrie gauche-droite | Page 139 |
| C) Hétérogénéité entre les anomalies ultrastructurales ciliaires et flagellaires | Page 140 |
| D) Diagnostic prénatal | Page 141 |
| | |
| VI) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL | Page 142 |
| | |
| A) Mucoviscidose | Page 142 |
| 1) Génétique | Page 142 |
| 2) Physiopathologie cellulaire | Page 143 |
| 3) Manifestations cliniques | Page 143 |
| 4) Modalités du diagnostic positif | Page 146 |
| B) Déficit en α 1-antitrypsine | Page 146 |
| C) Déficiences immunitaires | Page 147 |
| D) Syndrome de Mounier-Kuhn | Page 147 |
| E) Syndrome de Young | Page 149 |
| F) Autres | Page 149 |
| | |
| VII) TRAITEMENT | Page 150 |
| | |
| A) Prophylaxie respiratoire | Page 150 |
| B) Kinésithérapie respiratoire | Page 150 |
| 1) Désencombrement des voies aériennes inférieures | Page 151 |
| 2) Les fluidifiants | Page 153 |
| C) Les soins ORL | Page 153 |
| D) L'antibiothérapie | Page 154 |

| | |
|--|----------|
| E) Traitements susceptibles d'accroître la motilité ciliaire | Page 154 |
| 1) L'ATP | Page 154 |
| 2) La corticothérapie | Page 155 |
| 3) Les parasymphaticolytiques | Page 155 |
| 4) Les parasymphaticomimétiques | Page 155 |
| 5) Les sympathomimétiques | Page 155 |
| 6) La théophylline | Page 156 |
| 7) L'arginine | Page 157 |
| 8) L'azélastine | Page 157 |
| F) L'assistance respiratoire | Page 157 |
| G) Traitement chirurgical | Page 158 |
| 1) ORL | Page 158 |
| 2) Pulmonaire | Page 158 |

VIII) ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR 13 PATIENTS Page 159

| | |
|--|----------|
| A) PRESENTATION DE L'ETUDE | Page 160 |
| B) COMPTES RENDUS D'OBSERVATION | Page 162 |
| C) TABLEAUX RECAPITULATIFS | Page 183 |
| D) RESULTATS ET DISCUSSION | Page 188 |
| 1) Formes cliniques | Page 188 |
| a) Sexe et ethnie | Page 188 |
| b) Cas familiaux | Page 188 |
| c) Age des premiers symptômes et âge du diagnostic | Page 189 |
| d) Signes cliniques | Page 189 |
| 2) Formes radiologiques | Page 191 |
| 3) Résultats bactériologiques | Page 191 |
| 4) Résultats des études ciliaires | Page 192 |
| 5) Nouveaux moyens d'investigation | Page 193 |
| a) Dosage de l'oxyde nitrique | Page 193 |
| b) Culture des cellules épithéliales | Page 194 |
| 6) Diagnostic différentiel | Page 194 |
| 7) Formes évolutives | Page 196 |
| 8) Traitement | Page 197 |

IX) CONCLUSION Page 198

BIBLIOGRAPHIE Page 199



LISTE DES ABREVIATIONS



| | |
|------------------------------------|---|
| ADN | Acide DésoxyriboNucléique |
| AMP | Adénosine 3'-5' MonoPhosphate |
| ATP | Adénosine TriPhosphate |
| CO₂ | Gaz Carbonique |
| CVF | Capacité Vitale Forcée |
| DEM | Débit Expiratoire Maximal |
| ECG | ElectroCardioGramme |
| GMP | Guanosine MonoPhosphate |
| hBD | Béta-Défensine humaine |
| IL-1β | Interleukine-1β |
| INF γ | Interféron γ |
| LCR | Liquide Céphalo-Rachidien |
| MAPs | Protéines Associées aux Microtubules |
| NaCl | Chlorure de Sodium |
| NO | Oxide Nitrique |
| NO₂ | Dioxyde d'Azote |
| O₂ | Oxygène |
| O₃ | Ozone |
| ORL | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Pa | Pression artérielle |
| PCD | Dyskinésie Ciliaire Primitive |
| SO₂ | Dioxyde de soufre |
| SO₄H₂ | Acide sulfurique |
| SPA et D | Protéine du Surfactant A et D |
| Tc^{99m} | Technétium 99m |
| TNFα | Tumor Necrosis Factor α |
| TOGD | Transit Oeso-Gastro-Duodéal |
| VEMS | Volume Expiratoire Maximum à la première Seconde |
| VR | Volume Résiduel |

UNITES :

| | |
|-----------------|------------------------|
| μm | Micromètre |
| ms | Milliseconde |
| nm | Nanomètre |
| m ² | Mètre carré |
| ml | Millilitre |
| $\mu\text{m/s}$ | Micromètre par seconde |
| mm/min | Millimètre par minute |
| Hz | Hertz |

LISTE DES PHOTOS

| | |
|---|----------|
| Photo N°1 : Vue en microscopie électronique à balayage d'un épithélium ciliaire | Page 32 |
| Photo N°2 : Ultrastructure ciliaire vue en microscopie électronique sur une coupe transversale au niveau du corps ciliaire | Page 35 |
| Photo N°3 : Dextrocardie simple | Page 73 |
| Photo N°4 : Situs inversus complet | Page 74 |
| Photo N°5 : Agénésie des sinus frontaux | Page 75 |
| Photo N°6 : Scanner thoracique | Page 89 |
| Photo N°7 : Bronchographie | Page 91 |
| Photo N°8 : Bronchographie | Page 92 |
| Photo N°9 : Anomalies de l'ultrastructure ciliaire | Page 122 |
| Photo N°10 : Désorientation ciliaire vue en microscopie électronique | Page 125 |

LISTE DES ALGORITHMES

| | |
|---|----------|
| 1) Algorithme diagnostique pour la dyskinésie ciliaire primitive | Page 134 |
| 2) Algorithme des investigations dans la dyskinésie ciliaire primitive | Page 136 |



D) INTRODUCTION

D'individualisation récente chez l'enfant, ce syndrome anciennement appelé syndrome d'immotilité ciliaire primitive constitue un groupe hétérogène de maladies génétiques, à transmission autosomique récessive, responsable d'anomalies ultrastructurales et fonctionnelles des cils, les rendant immobiles ou dysmobiles. Ces anomalies ciliaires sont généralisées, intéressant tous les cils de l'organisme.

La base génétique moléculaire est inconnue à l'heure actuelle. La structure complexe du cil et l'hétérogénéité génétique suggèrent que la maladie pourrait être causée par plusieurs gènes.

La maladie dans les pays occidentaux est rare, avec une incidence de l'ordre de 1/16 000 à 1/30 000 naissances vivantes. Elle est plus élevée chez certaines populations où la consanguinité est élevée.

La dyskinésie ciliaire primitive est une affection hétérogène tant sur le plan clinique que génétique. L'âge de révélation est très variable et on peut schématiquement distinguer :

- Des formes à révélation néonatale ;
- Des formes à révélation infantile, touchant le nourrisson et l'enfant plus grand ;
- Des formes à révélation tardive, à l'âge adulte.

Dans sa traduction respiratoire, la dysfonction des cils des muqueuses respiratoires supérieures (ORL) et inférieures (bronches) réalise une broncho-pneumopathie chronique obstructive, à début précoce, secondaire à un trouble de la clairance mucociliaire et aux infections respiratoires récidivantes.

Cette dysfonction peut aussi atteindre le flagelle des spermatozoïdes, responsable chez l'homme d'une stérilité.

Dans environ 50 % des cas de dyskinésie ciliaire primitive, on observe un situs inversus. Il s'agit alors d'un syndrome de Kartagener.

Le diagnostic consiste à :

- Identifier éventuellement l'anomalie ultrastructurale au niveau des cils respiratoires à partir des prélèvements de cellules ciliées obtenus par brossage ou biopsie, bronchique ou nasal(e), à distance de tout épisode infectieux ;
- Etablir la responsabilité de cette anomalie ultrastructurale éventuelle dans l'altération de l'épuration du mucus par l'étude in vitro de l'activité fonctionnelle des cils et de la fréquence du battement ciliaire.

Les anomalies structurales responsables des troubles de la motilité ciliaire et du flagelle du spermatozoïde sont multiples, l'absence des bras internes et/ou externes de dynéine étant la plus fréquente.

L'évolution est, en règle générale, favorable et l'espérance de vie des enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive est normale, à la condition que la maladie soit dépistée précocement et que la prise en charge thérapeutique soit suivie régulièrement.

Le traitement, purement symptomatique, fait référence au traitement des manifestations respiratoires instauré dans la mucoviscidose.

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 13 observations à l'hôpital d'enfants de Brabois à NANCY de 1985 à 2000. Cette étude a permis de constater :

- La diversité de ce syndrome dans sa présentation clinique, dans les anomalies ultrastructurales des cils épithéliaux et dans son atteinte pulmonaire avec l'existence de formes localisées ;
- La complexité de la mise en évidence des anomalies ultrastructurales ciliaires et d'effectuer le lien avec les troubles de l'épuration du mucus ;
- L'importance de la prise en charge thérapeutique astreignante pour l'enfant.

Enfin, nous avons également pu observer à travers cette étude l'existence possible d'un syndrome clinique évocateur de dyskinésie ciliaire primitive à forme pulmonaire localisée, associé à une motilité ciliaire quasi normale et à des anomalies ultrastructurales typiques montrant une absence des bras internes de dynéine.

II) HISTORIQUE

En 1904, Siewert^[180] a décrit un patient présentant un situs inversus et des bronchectasies. Il n'a pu dresser aucun lien entre ces deux signes.

En 1935, Kartagener^[102], médecin helvétique, a été le premier à identifier un syndrome clinique associant, une sinusite chronique, des bronchectasies et un situs inversus total avec cas familiaux. Ainsi, ces signes ont été regroupés sous le nom de « triade de Kartagener ». Plus tard, d'autres signes (polypose nasale, otite, agénésie des sinus frontaux) ont enrichi cette triade, et le terme de « syndrome de Kartagener » est apparu.

En 1960, Arge^[7] a été le premier à décrire l'association d'un situs inversus et d'une maladie respiratoire à une stérilité masculine, mais il n'a pas pu expliquer cette association.

En 1975, la pathogénie des dyskinésies ciliaires primitives a commencé à émerger avec Afzelius^[2] et Pedersen^[145] qui décrivent l'immotilité des flagelles spermatozoïdes chez ces malades et rattachèrent cette anomalie fonctionnelle à l'anomalie structurale du flagelle caractérisée par une absence de bras de dynéine sur les microtubules périphériques.

En 1976, Afzelius et al. retrouvent ces mêmes anomalies au sein des cils respiratoires chez des patients atteints du syndrome de Kartagener et créent ainsi le terme de « syndrome des cils immobiles », au sein duquel le syndrome de Kartagener complet n'est identifié que dans 50 % des cas. Ils concluent en un défaut génétique du ou des gènes codant pour la dynéine aboutissant à une absence congénitale des bras de dynéine dans les cils vibratiles et le flagelle du spermatozoïde, responsable à la fois des troubles respiratoires et de la fertilité. L'hypothèse que les cils interviendraient dans la rotation de l'anse intestinale primitive et donc que l'absence des battements ciliaires dans les tissus embryonnaires a pour conséquence la présence d'un situs inversus fut également proposée à cette époque.

En 1984, Rossman et al.^[165] ont décrits l'existence, chez certains de ces patients, de cils apparemment mobiles mais dont le battement était désordonné et lent, voire inefficace.

C'est également à cette époque que Sleight^[181], du fait de l'existence de cils dysmobiles et non immobiles, propose de remplacer le terme de « syndrome des cils immobiles » par le terme de « dyskinésie ciliaire primitive » qui est prévalent actuellement.

Depuis la description originelle du manque de bras de dynéine, des anomalies de toutes les structures de l'axonème des cils, qu'elles soient isolées ou associées, ont été mises en évidence chez les malades atteints de dyskinésie ciliaire primitive.

D'autres anomalies ont également été mises en évidence, comme une taille excessive ou anormalement petite des cils, une absence congénitale de cils, ou des cils morphologiquement normaux mais orientés de façon aléatoire. Finalement, des cils normaux sur le plan ultrastructural ont été retrouvés chez des patients ayant un syndrome de Kartagener clinique. L'absence des bras de dynéine reste l'anomalie la plus commune identifiée.

Certaines anomalies ciliaires décrites ont été documentées comme étant le résultat d'infections, d'allergies ou de traitements médicamenteux. Le terme de « dyskinésie ciliaire secondaire », acquis, est apparu en opposition aux dyskinésies ciliaires primitives, congénitales.

III)

**PHYSIOPATHOLOGIE DE L'EPURATION
DU MUCUS DES VOIES AERIENNES**

L'épithélium de la muqueuse est de type respiratoire cylindrique, pseudo-stratifié et cilié. Il renferme des cellules ciliées, des cellules caliciformes, de rares cellules basales, des cellules en brosse et des cellules chromaffines^[17].

A l'état normal, l'épithélium respiratoire est recouvert à sa surface, depuis les voies aériennes supérieures jusqu'aux bronchioles terminales, d'une mince couche de mucus qui est sécrétée par les glandes sous-muqueuses et, en moindre quantité, par les cellules caliciformes de l'épithélium.

La muqueuse respiratoire est exposée en permanence à de nombreux agents agresseurs qui sont inhalés au cours de la respiration. Les grosses particules sont arrêtées et éliminées au niveau des voies aériennes supérieures (fosse nasale et nasopharynx), alors que les particules de plus petite taille pénètrent au niveau des voies aériennes inférieures et se déposent au niveau de la muqueuse trachéobronchique par deux mécanismes principaux, l'impaction et la sédimentation, avant d'être éliminées par l'épuration mucociliaire. Les particules atteignant les alvéoles sont phagocytées par les macrophages alvéolaires et éliminées avec ces cellules.

Le mucus respiratoire forme un tapis continu à la surface de l'épithélium respiratoire et constitue une barrière de protection entre l'environnement et la muqueuse des voies aériennes.

Le mucus intervient dans la défense de la muqueuse par ses propriétés anti-infectieuses et anti-protéases et par ses propriétés mécaniques et rhéologiques. L'épuration mécanique des voies aériennes est l'une des principales fonctions protectrices du mucus et implique une étroite interaction entre les cellules épithéliales ciliées et la couche de mucus qui les recouvre. Ce mucus est mobilisé en permanence par le mouvement ciliaire des cellules ciliées, à une vitesse qui augmente depuis les bronchioles jusqu'à la trachée.

A l'état normal, seul le couple mucociliaire intervient dans l'épuration des voies aériennes. En réponse à une agression physique, chimique ou infectieuse, la muqueuse respiratoire va protéger les cellules épithéliales de surface en augmentant la sécrétion de mucus. L'organisme va mettre en jeu un second mécanisme d'épuration des voies aériennes afin d'accélérer le transport de cet excès de mucus, ce second mécanisme est la toux.

A) STRUCTURE NORMALE DU SYSTEME MUCOCILIAIRE

1) Ciliogénèse

La présence de cils chez l'embryon humain a pu être mise en évidence dès la quatorzième semaine de grossesse. A la seizième semaine d'âge gestationnel, l'épithélium respiratoire est bien différencié ayant une activité ciliaire normale^[97].

Les centrosomes donnent naissance à de nombreux corpuscules basaux qui se disposent dans la région apicale sous-membranaire et qui assurent la différenciation et la morphogénèse des cils.

Les centrosomes sont présents dans toutes les cellules du corps et contiennent deux centrioles, un mature et un en cours de croissance. L'ensemble de ces deux centrioles constitue un diplosome. Les centrioles baignent dans un matériel dense, le matériel péricentriolaire. La paroi des centrioles est constituée par neuf triplets de microtubules. L'extrémité distale du centriole en cours de maturation contient un système en « roue de charrette » qui disparaît lorsque le centriole est mature. Les centrioles interviennent dans la formation des nouveaux centrioles et des corpuscules basaux. Au cours du développement embryonnaire de l'épithélium cilié, les précurseurs centriolaires induisent la formation d'une structure annulaire possédant neuf lames radiaires (dispositif en « roue de charrette »). Les trois microtubules sont ajoutés secondairement à l'extrémité des lames radiaires. Ce dispositif en « roue de charrette » persiste tant que ce futur corpuscule basal reste en position infranucléaire. Lorsqu'il atteint sa position finale et qu'un cil se différencie, cette structure disparaît.

Les nouveaux centrioles migrent vers la région apicale de la cellule. Cette migration dépend du système actine-myosine. Les centrioles se placent sous la membrane et initient la polymérisation des microtubules de l'axonème qui entraînent une évagination de la membrane plasmique. Au cours de la formation du cil, deux des trois microtubules de chaque triplet du corpuscule basal s'allongent pour former chacun des doublets de l'axonème.

Les centrosomes contiennent de nombreuses protéines dont la tubuline γ , localisée dans le matériel péricentriolaire, qui assurent la nucléation des microtubules en interagissant sur le dimère α - β .

2) Localisation et répartition des épithéliums ciliés chez l'homme

Chez l'homme, les régions anatomiques recouvertes d'un épithélium cilié sont : les fosses nasales, les sinus de la face, la trompe d'Eustache et la partie y attenante de la caisse du tympan, le pharynx, le larynx, la trachée et les bronches jusqu'aux bronchioles respiratoires. La surface de cet épithélium cilié est estimée à 0,5 m² pour les deux poumons. L'épithélium cilié au niveau des voies respiratoires peut subir, sous l'influence de facteurs environnementaux, une métaplasie squameuse, notamment au niveau des fosses nasales et de l'étage sous-glottique en relation avec le flux aérien.

Au niveau de l'appareil génital, surtout les canaux déférents de l'épididyme chez l'homme, les trompes de Fallope, les parties adjacentes de l'utérus (endomètre) et le col utérin chez la femme, sont recouverts d'un épithélium cilié.

Le flagelle des spermatozoïdes a une structure interne semblable à celle des cils respiratoires et sa fonction dans la motilité du spermatozoïde et donc dans la fécondité est essentielle. Chez un certain nombre de patients masculins stériles présentant une dyskinésie ciliaire primitive, le flagelle du spermatozoïde est immobile et les anomalies ultrastructurales de celui-ci sont généralement identiques à celles observées au niveau des cils respiratoires. La stérilité masculine peut également être liée à des mouvements flagellaires non coordonnés avec absence d'anomalie structurale. Chez la femme, il existe parfois une hypofertilité, mais la responsabilité des anomalies ciliaires dans la progression de l'ovule n'a pas pu être démontrée.

On retrouve enfin un épithélium cilié tapissant le canal épendymaire et les ventricules latéraux, où le mouvement ciliaire intervient dans la circulation du liquide céphalo-rachidien.

Des structures apparentées aux cils se retrouvent au niveau des organes des sens, notamment au niveau des cellules olfactives, des cellules sensorielles : auditives et vestibulaires, de la rétine et de la face interne de la cornée.

Tableau N°1 : Structures ciliées chez l'homme

| | |
|--|---|
| <i>Voies aériennes supérieures :</i> | Fosses nasales Sinus de la face Oreille moyenne Trompe d'Eustache Pharynx |
| <i>Voies aériennes inférieures :</i> de la trachée à la jonction bronchio-alvéolaire | |
| <i>Cerveau et moelle épinière :</i> canal épendymaire et ventricules latéraux | |
| <i>Canaux déférents</i> | |
| <i>Endomètre du col utérin et des trompes de Fallope</i> | |
| <i>Spermatozoïdes</i> | |
| <i>Cellules sensorielles :</i> | Cellules olfactives Cellules auditives et vestibulaires Cellules de la rétine et de la cornée |

De simples cils (structure 9 + 0) se rencontrent dans de nombreux tissus comme les cellules ganglionnaires, la glande pinéale, la glande surrénale, le pancréas, le foie, le rein, le cœur, le cartilage, le tissu conjonctif, le derme, l'épiderme et les tissus embryonnaires.

3) Les cellules ciliées

Elles sont les cellules les plus représentées au niveau de la muqueuse trachéobronchique qui est recouvert d'un épithélium pseudostratifié de type respiratoire, le rapport entre cellules ciliées et cellules caliciformes étant de 5/1 dans les voies aériennes proximales, mais le nombre absolu de ces deux types cellulaires diminue progressivement depuis les voies aériennes proximales jusqu'aux bronchioles terminales où l'épithélium cylindrique pseudostratifié devient monostratifié. Au niveau des bronchioles, les cellules ciliées font progressivement place aux cellules de Clara. Les cellules ciliées sont absentes au niveau de l'alvéole.

Les cellules ciliées sont des cellules cylindriques, hautes, présentant un cytoplasme riche en mitochondries qui fournissent l'énergie indispensable au transport d'ions et au mouvement ciliaire. Leur noyau est situé dans la partie basale du cytoplasme alors que l'appareil de Golgi, les mitochondries et les lysosomes occupent la zone supranucléaire. La desquamation naturelle des cellules ciliées est constante.

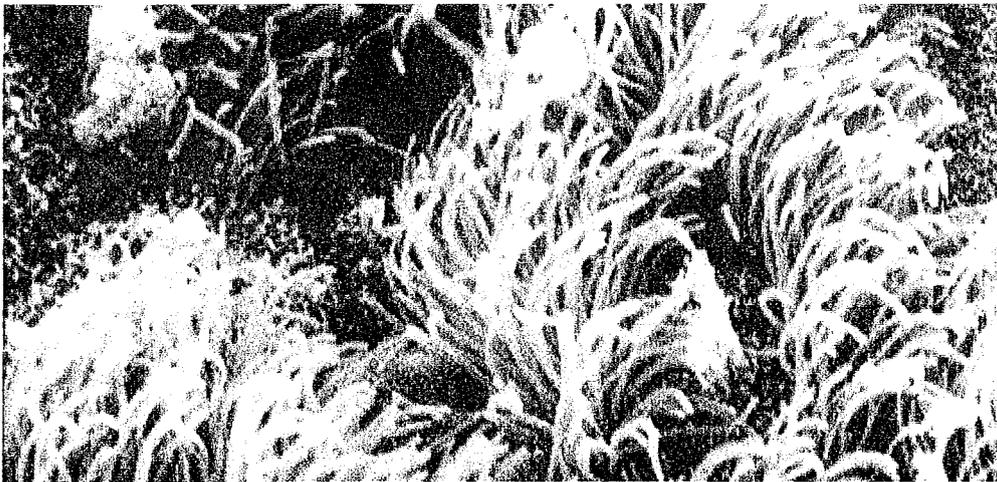
La régénération s'effectue par croissance et différenciation des cellules basales. Le renouvellement des cellules ciliées est lent, mais peut s'accélérer en cas de lésion mécanique et, dans ce cas, la réparation n'est complète qu'en présence de vitamine A.

Les techniques d'autoradiographie associées à la microscopie électronique ont montré que la vitesse de renouvellement a une durée comprise entre 3 à 38 semaines.

La surface des cellules ciliées est recouverte de deux types d'extensions membranaires : les cils et les microvillosités.

Les microvillosités, situées entre les cils, sans formation fibrillaire ni corpuculaire, ont une longueur comprise entre 0,2 et 0,3 μm . Leur rôle est d'augmenter la surface totale d'échange de l'épithélium et les phénomènes de réabsorption d'eau au niveau de la couche périciliaire.

Photo N°1 : Vue en microscopie électronique à balayage d'un épithélium ciliaire



4) Ultrastructure des cils bronchiques

Les cils sont des expansions cytoplasmiques des cellules ciliées de l'épithélium trachéo-bronchique, localisées à leur pôle apical et douées de mouvements pendulaires ou ondulants.

Le nombre et la longueur des cils diminuent vers les voies aériennes distales.

Les cils ont une longueur moyenne chez l'homme de 5 à 7 μm et un diamètre moyen de 0,1 à 0,2 μm , avec un affinement à la pointe. La longueur des cils diminue vers les bronches de plus petit calibre pour atteindre 3,6 μm au niveau des bronches de septième ordre.

Chaque cellule ciliée est recouverte à son pôle luminal de 200 à 300 cils.

A l'extrémité des cils, on trouve une densification avec une couronne de 3 à 7 microgriffes qui permettent l'ancrage ciliaire dans la couche supérieure gélatineuse du mucus.

La structure des cils est pratiquement commune à toutes les espèces.

Chaque cil peut être subdivisé en quatre parties principales : la tige, la zone de transition, le corpuscule basal et la racine ciliaire.

a) La tige

La tige, qui présente une longueur d'environ 5 μm , est limitée par la membrane plasmique du pôle apical de la cellule qui a une épaisseur d'environ 9 nm.

Elle est composée d'une matrice faiblement opaque aux rayons électroniques et de l'axonème.

L'axonème est formé d'un ensemble de microtubules longitudinaux, rectilignes et parallèles les uns aux autres. Ces microtubules sont constitués de protofilaments de nature protéique qui sont des polymères du dimère tubuline α - β assemblé sous forme hélicoïdale. Ils se répartissent en deux groupes, leur conférant une structure 9 + 2 :

- Un doublet central de microtubules, de 20 nm de diamètre, dont la paroi est épaisse de 5 à 7 nm, entourés d'une gaine, appelée *gaine centrale*. Cette gaine centrale est observée sous forme d'une ligne dense de forme ovale sur une coupe transversale à très forts grossissements. Les deux microtubules sont reliés entre eux par un pont transversal et sont disposés de telle sorte que la ligne passant par leur centre est perpendiculaire à la direction du battement des cils. Ils sont formés par l'association de 13 protofilaments chacun. Ils commencent juste au-dessus du corpuscule basal et se terminent à une courte distance de l'extrémité libre de la tige ;

- Neuf doublets de microtubules périphériques disposés en faisceau autour du doublet central. Leur axe est longitudinal, c'est-à-dire la droite unissant les centres de chacune des sections transversales des microtubules du doublet, forme un angle de 5 à 10° avec une ligne tangentielle à la surface ciliaire, en un point opposé du doublet. Le diamètre de chaque tubule est de 18 à 22 nm. Chaque doublet est distant de 50 nm de ses voisins. Chacun de ces doublets est constitué de deux microtubules, A et B ; le microtubule A, complet, composé de 13 protofilaments, est plus proche du centre du cil et plus petit que le microtubule B, incomplet, plus large et moins dense au rayonnement électronique et composé de 10 protofilaments. Les microtubules A et B ont une paroi commune : ils sont associés en doublet. Un long filament longe la paroi du doublet entre le microtubule A et le microtubule B. Il s'agit d'une molécule fibrillaire, la tektine, de 2 à 3 nm de diamètre, apparentée aux filaments intermédiaires, qui intervient dans la formation de la paroi commune entre le microtubule A et le microtubule B. Cette molécule pourrait déterminer les positions, sur le microtubule, de structures périodiques comme les fibres rayonnantes (ponts radiaires), les molécules de nexine, etc.

La cohésion et l'assemblage des microtubules sont assurés à la fois par :

- Les *liens de nexine* qui relient les doublets périphériques les uns aux autres et qui jouent un rôle stabilisateur lors du mouvement. Les liens de nexine sont distants d'environ 100 nm ;
- Des fibres à disposition radiaire ou *ponts radiaires*, qui s'insèrent sur les microtubules A et se terminent à proximité de la gaine centrale par un renflement : la tête du pont radiaire. Sur chaque microtubule A, les ponts radiaires sont groupés par trois avec une périodicité de 96 nm ; les ponts sont respectivement distants de 24 et 32 nm, les groupes de 40 nm. Ils jouent également un rôle stabilisateur ;
- Les deux *bras de dynéine*, externe et interne, portés par le microtubule A. Ils sont disposés tout au long du microtubule A et distants les uns des autres de 13 nm. Ils sont absents à la base de la tige. Ces bras de dynéine possèdent une activité ATPasique et s'attachent aux microtubules adjacents au cours du battement ciliaire.

Ces bras de dynéine sont constitués de dynéine 14 S et 30 S (polymère de la dynéine 14 S), et d'une vingtaine d'autres protéines. Les bras internes et externes de dynéine ont des fonctions différentes dans la génération du battement ciliaire ; les bras externes de dynéine jouent un rôle dans la fréquence du battement, tandis que les bras internes influencent la forme de l'onde du mouvement ciliaire.

Figure N°1 : Représentation schématique d'une coupe transversale passant par le corps ciliaire en microscopie électronique, avec mise en place des divers composants de l'axonème

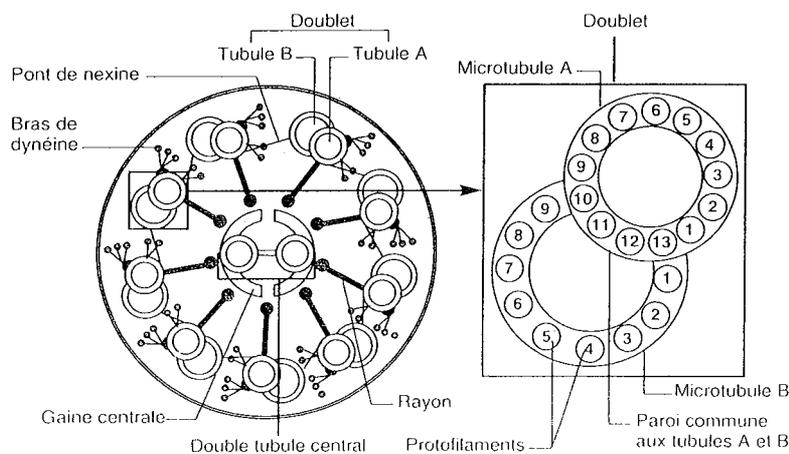
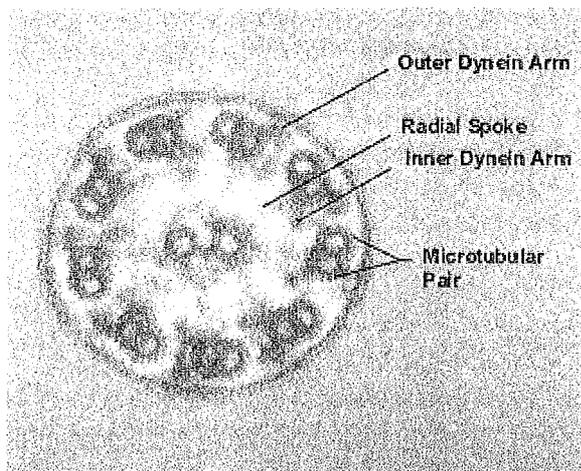


Photo N°2 : Ultrastructure ciliaire vue en microscopie électronique sur une coupe transversale au niveau du corps ciliaire



- : ou bras externe de dynéine
- : ou pont radiaire
- : ou bras interne de dynéine
- : ou doublet de microtubule périphérique

Il s'agit des principaux systèmes de connexion ; de nombreux autres, d'importance mal connue, ont été décrits chez l'animal ou dans le flagelle humain (un double lien entre les deux microtubules centraux, des liens entre les têtes de ponts radiaires et les bras de dynéine, entre les doublets périphériques et la membrane plasmique).

L'axonème a un plan de symétrie passant par le doublet 1 et entre les doublets 5 et 6. Chaque doublet est numéroté de 1 à 9 dans le sens des aiguilles d'une montre. Le doublet 1 est celui dont le bras radiaire est perpendiculaire à un plan passant par l'axe de chacun des deux microtubules centraux (voir figure N°6). Les bras externe et interne de dynéine sont orientés dans le sens des aiguilles d'une montre lorsque les coupes sont observées de la base du cil vers son extrémité libre.

b) La zone de transition

La zone de transition se situe entre la tige et le corpuscule basal. Suivant l'origine des cils, elle peut être intracytoplasmique ou limitée par la membrane plasmique du cil.

A son niveau :

- Les deux microtubules centraux s'interrompent;
- Une plaque basale, appelée également axosome, placée fréquemment au-dessous de la région où s'arrêtent les fibres centrales, obture cette zone dans sa partie supérieure : elle a la valeur d'un centre organisateur des deux microtubules centraux et contient des germes de nucléation donc de polymérisation;
- La membrane cellulaire est caractérisée par un regroupement de protéines membranaires : cette région porte le nom de collier ciliaire. Les protéines intramembranaires sont unies aux doublets par des liens délicats. Le collier ciliaire est une adaptation de la membrane plasmique de la base ciliaire, qui correspond à la zone de flexion du cil. Ce collier renforce la base ciliaire et limite l'amplitude du mouvement. Le collier ciliaire est la première structure membranaire apparaissant lors de la ciliogénèse.

Chez les Mammifères et les Protozoaires, les doublets périphériques passent autour de la plaque basale et participent à la constitution du corpuscule basal.

c) Le corpuscule basal

Les formations ciliaires se différencient à partir d'un corpuscule basal. Les corpuscules basaux dérivent des centrosomes, ils ont d'ailleurs la même structure. Dans sa forme la plus simple, le corpuscule basal a 500 nm de long et 120 à 150 nm de large. Il est de forme cylindrique. Les parois du cylindre sont constituées de neuf triplets (3 microtubules dont 2 proviennent de l'axonème). Au niveau de la plaque basale, les triplets délimitent une circonférence ; à l'autre extrémité, l'axe passant par le centre de chaque microtubule d'un triplet s'incline de 50° par rapport au rayon du cylindre qu'il délimite. Le microtubule additionnel situé en dehors du microtubule B est désigné sous le nom de microtubule C. Le microtubule A de chaque triplet est lié au microtubule C du triplet voisin par une ligne dense de 4,5 nm d'épaisseur. Neuf lamelles, ou fibres de transition, associent les triplets à la membrane plasmique. Un dispositif en « roue de charrette » occupe la base du corpuscule basal : il peut parfois occuper la totalité du corpuscule.

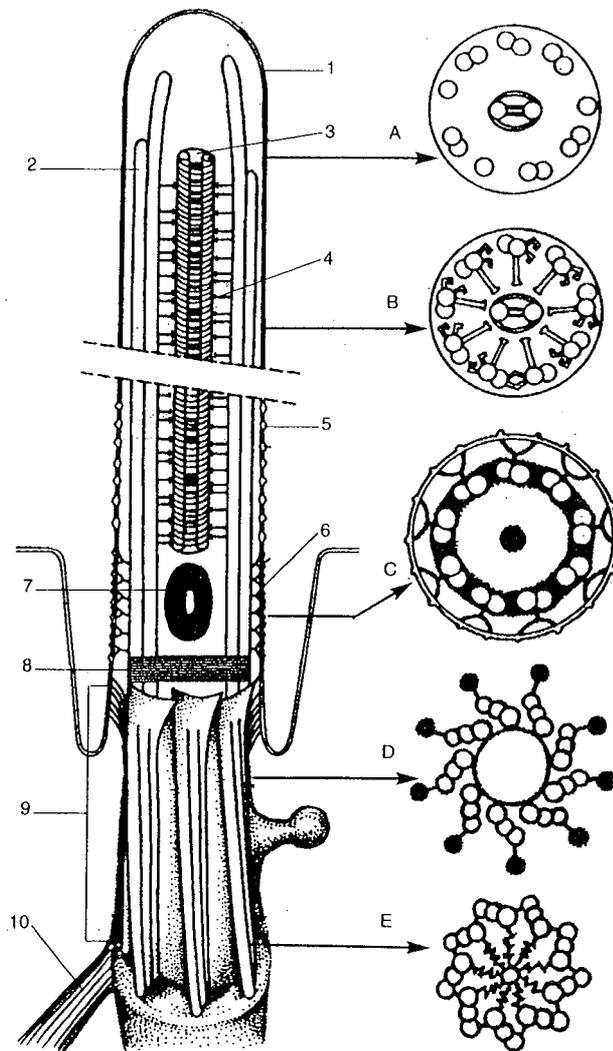
d) La racine ciliaire

Cette racine ciliaire résulte de l'association de microfilaments parallèles les uns aux autres, où alternent des zones denses et claires. Elle s'insère sur le corpuscule basal et, en fonction du type cellulaire, plonge plus ou moins loin dans le cytoplasme. Comme ces zones sont placées au même niveau d'un microfilament à l'autre, la racine ciliaire a un aspect strié dont la périodicité est de l'ordre de 70 nm. L'angle compris entre la racine ciliaire et le prolongement intracellulaire de l'axe de la tige est généralement aigu.

Les racines ciliaires assureraient la propagation du stimulus déclenchant le mouvement ciliaire et seraient responsables du rythme métachrone. Elles jouent probablement un rôle d'ancrage du corpuscule basal et d'orientation ciliaire, bien que leur point d'attache dans le cytoplasme ne soit pas connu. Elles sont constituées par un groupe de protéines qui constitue l'axe fibreux, tandis que la striation est constituée de plusieurs autres protéines.

Figure N°2 : Représentation schématique d'un cil vibratile en microscopie électronique

- 1 : Membrane plasmatique
- 2 : Doublet de microtubules périphériques
- 3 : Microtubules centraux entourés de leur gaine
- 4 : Ponts radiaires
- 5 : Granules intramembranaires (zone proximale de la membrane ciliaire)
- 6 : Collier
- 7 : Vésicule ciliaire
- 8 : Plaque basale
- 9 : Corpuscule basal
- 10 : Racine ciliaire



5) Les autres cellules de l'épithélium de surface

a) Les cellules muqueuses

Les cellules muqueuses ou cellules caliciformes sont dispersées dans l'épithélium. Elles ont un pôle basal aminci et un pôle apical dilaté.

Leur noyau, refoulé vers la base, est triangulaire et dense. La région infranucléaire est riche en réticulum granulaire et en mitochondries. La région supranucléaire contient les complexes golgiens d'où dérivent des grains sécrétoires de forme et de taille différentes (400 à 2 000 nm) limités par une fine membrane. A leur partie apicale, on observe la présence de microvillosités. Les grains sécrétoires contiennent du mucigène, produit de sécrétion riches en glycoprotéines de haut poids moléculaire, de l'acide sialique et des groupes sulfates. Une fois excrété selon un mode mérocrine, le mucigène participe, avec les sécrétions glandulaires du chorion, à la formation du mucus.

Elles sont moins nombreuses que les cellules ciliées, avec une proportion de 20 % de cellules caliciformes pour 80 % de cellules ciliées. Leur nombre augmente avec celui des impuretés dans l'air inspiré. Le nouveau-né en est dépourvu.

b) Les cellules basales

Les cellules basales représentent 30 à 35 % des cellules épithéliales respiratoires.

Elles se caractérisent par une petite taille, une forme pyramidale, un rapport nucléocytoplasmique important, et une localisation caractéristique entre les pôles basaux des cellules ciliées, dans la partie profonde de l'épithélium, ancrées à la membrane basale par des jonctions de type hémidesmosomes. L'alignement de leurs noyaux au-dessous de ceux des cellules ciliées et caliciformes donne l'aspect pseudostratifié caractéristique de l'épithélium respiratoire. Elles renferment peu d'organites.

Ces cellules basales jouent le rôle de cellules souches assurant le renouvellement de l'épithélium et des cellules ciliées.

c) Les cellules en « brosse »

Les cellules en « brosse » sont des cellules prismatiques dont le pôle apical, très riche en microvillosités, atteint la lumière. Elles sont essentiellement indentifiées au niveau de l'épithélium nasal.

Ces microvillosités joueraient un rôle important dans la régulation et l'homéostasie de la couche périciliaire. Les cellules en « brosse » possèderaient des fonctions sécrétrices incluant le transport d'ions et d'eau, et la sécrétion de macromolécules, notamment la sécrétion de glycoprotéines sulfatés.

Elles n'ont pas été observées dans l'espèce humaine.

d) Les cellules chromaffines

Les cellules chromaffines ou argentaffines, peu nombreuses, situées dans la partie profonde de l'épithélium, contiennent des granulations sécrétoires regroupées au pôle basal en direction des vaisseaux sanguins.

La plupart sont similaires aux cellules neuroendocrines du tube digestif et elles sécrètent des hormones polypeptidiques ou des neuromédiateurs.

Certaines cellules se regroupent pour former des corps neuro-épithéliaux qui sont des chémorécepteurs capables de détecter les variations de teneur en O₂ et CO₂ de l'air.

6) Les cellules de la sous-muqueuse

Les glandes de la sous-muqueuse sont situées entre la paroi bronchique, l'épithélium de surface et le cartilage. Les acini muqueux et séreux sont généralement séparés, les cellules séreuses étant regroupées à la périphérie des tubules muqueux.

Les cellules muqueuses se caractérisent par leur taille plus élevée et leur densité aux électrons très faible comparativement aux cellules séreuses qui ont une très grande diversité de taille et une densité aux électrons plus marquée.

Chez le sujet sain, le pourcentage moyen de cellules muqueuses est de 40 %, très variable d'un sujet à l'autre. Les cellules sécrétrices de la sous-muqueuse sont en moyenne 40 fois plus nombreuses que les cellules muqueuses de l'épithélium de surface.

Elles représentent donc la source la plus importante du mucus respiratoire. Le mucus est transporté depuis les cellules sécrétrices de la sous-muqueuse jusqu'à la lumière bronchique par un canal glandulaire revêtu d'un épithélium cilié.

7) Le mucus respiratoire

a) Composition biochimique du mucus

Le mucus recouvre l'arbre trachéobronchique depuis les parties antérieure et moyenne de la cavité nasale jusqu'aux jonctions bronchioloalvéolaires.

Son épaisseur varie de 0,5 à 10 μm .

Le mucus normal contient 95 à 97 % d'eau associé à des protéines (1 % de glycoprotéines), des lipides (1 %) et des ions. L'état d'hydratation du mucus est conditionné par les mouvements actifs ioniques transépithéliaux.

Le mucus est hypertonique par rapport au plasma et son osmolarité est d'environ 314 mOsm. Sa composition ionique est proche de celle du plasma en dehors d'une concentration de potassium 3-4 fois plus élevée.

Le mucus respiratoire est structuré en deux phases :

- Une phase « sol » : encore appelée liquide périciliaire, très fluide, située au contact de la membrane cellulaire, dans laquelle baignent les cils et les microvillosités. Son origine n'est pas clairement établie. Elle proviendrait soit des glandes sous-muqueuses soit de la transsudation à travers la membrane cellulaire;
- Une phase « gel » : superficielle et viscoélastique, qui est déplacée par rapport à la phase sol sous l'action du battement des cils. Elle provient des glandes sous-muqueuses.

Cette séparation en deux phases est à relativiser et il existe probablement un gradient continu de glycoprotéines, en faible concentration à la base des cils et en plus forte concentration à leur extrémité distale^[159].

Les glycoprotéines ou mucines, caractéristiques du mucus, ont un très haut poids moléculaire, sont très riches en sucres et sont formées d'un axe polypeptidique sur lequel viennent se brancher plusieurs chaînes glycaniques. Elles se polymérisent pour former un réseau très hydrophile. L'hétérogénéité des structures glycaniques pourrait constituer une multitude de sites récepteurs permettant de piéger les micro-organismes inhalés.

Plusieurs protéines du mucus interviennent dans la défense de la muqueuse bronchique en association avec l'épuration mucociliaire. Les protéines à activité antibactérienne sont les IgA sécrétoires, le lysozyme, la peroxydase, la transferrine et l'inhibiteur bronchique (principal inhibiteur de protéase synthétisé par la muqueuse bronchique, intervenant dans la défense biochimique de l'épithélium de surface bronchique et possédant des propriétés bactéricides vis-à-vis des germes *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*). Les bêta-défensines (2 types : hBD-1 et hBD-2), de découverte récente, identifiées dans les cellules épithéliales de surface et dans les cellules séreuses glandulaires bronchiques^[12], sont les principaux acteurs de l'activité antibactérienne. Leur activité antibactérienne est très rapide et s'exerce vis-à-vis de nombreux agents pathogènes, mais elle est très sensible à l'environnement ionique et à la composition en sel du mucus. Une augmentation de la concentration en NaCl dans le mucus entraîne une diminution de l'activité antibactérienne de ces défensines^[74].

Le mucus contient également plusieurs agents qui interviennent dans la défense antioxydante de la muqueuse respiratoire comme le glutathion^[66] qui a un rôle dans l'épuration des radicaux oxygènes libres produits par les polynucléaires neutrophiles dans l'inflammation, la catalase et la superoxyde-dismutase.

Les autres composants du mucus sont :

- Les phospholipides qui, en s'associant aux mucines, interviennent comme molécules lubrifiantes facilitant le transport du mucus. Les phospholipides peuvent jouer un rôle protecteur vis-à-vis d'un environnement péricellulaire délétère ;
- Les protéines du surfactant, SPA et SPD, détectées dans les cellules épithéliales bronchique et possédant des activités antibactériennes^[107].

b) Contrôle neurohumoral de la sécrétion de mucus

Le contrôle neurohumoral de la sécrétion bronchique fait intervenir le mécanisme parasympathique (cholinergique), sympathique (adrénergique), et le mécanisme non adrénergique non cholinergique (NANC). Ces trois systèmes de contrôle sont intimement liés. Il existe différentes réponses sécrétoires en fonction du type de stimulation. La stimulation des récepteurs β -adrénergiques entraîne une sécrétion de faible volume mais visqueuse, tandis que la stimulation des récepteurs α -adrénergiques se traduit par une sécrétion de volume plus important et très fluide.

Les cellules de type muqueux sont facilement stimulables par les agonistes β -adrénergiques et cholinergiques, tandis que les cellules de type séreux sont très stimulables par les agents α -adrénergiques, cholinergiques et la substance P.

Différents neurotransmetteurs, comme les neuropeptides et l'oxyde nitrique (NO), semblent capables de conduire à une neuromodulation de la sécrétion du mucus par l'intermédiaire des voies adrénergiques et cholinergiques. Le NO endogène régule l'importance de la stimulation sécrétoire d'origine neurogène.

Les processus infectieux et allergiques peuvent stimuler la sécrétion, soit par voie réflexe, soit par effet direct sur l'épithélium, de substances telles que l'histamine et les métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes). Ces substances entraînent une stimulation sécrétoire puissante sur les glandes sous-muqueuses, mais leur effet sur l'activité ciliaire et le transport mucociliaire est variable. Ainsi, l'histamine en aérosol stimule le transport mucociliaire trachéal et bronchique, tandis que les leucotriènes (LTD4 et LTC4) induisent un ralentissement dose-dépendant du transport mucociliaire, avec une diminution de la fréquence ciliaire^[169].

c) Propriétés physiques du mucus

Le mucus respiratoire possède des propriétés rhéologiques, dont les deux principales sont la viscoélasticité et la filance, et des propriétés de surface, essentiellement caractérisées par la tension de surface et le travail d'adhésion.

➤ *Les propriétés rhéologiques :*

- La viscoélasticité : le mucus respiratoire est à la fois capable de s'écouler et de se déformer. Il peut donc être décrit comme un système rhéologiquement complexe qui, selon la période de temps pendant laquelle une force lui est appliquée, peut se comporter comme un corps purement solide (notamment déformation spontanée sous l'influence de la toux) ou comme un liquide (comportement viscoélastique sous l'influence du battement ciliaire). L'énergie transférée par le cil au mucus est d'autant plus élevée que le temps de contact entre le cil et le mucus est faible^[157].
- La filance : sous l'effet d'une pression ou d'une traction, le mucus forme des filaments dont la longueur maximale avant rupture caractérise la filance. Une filance élevée est généralement associée à une vitesse de transport du mucus élevée^[156], témoignant de l'importance des propriétés de filance du mucus dans les mécanismes de transport et de défense épithéliaux.

➤ *Les propriétés de surface :*

Moins connues que les propriétés rhéologiques, elles semblent jouer également un rôle important dans le mécanisme d'épuration du mucus des voies aériennes.

L'interaction interfaciale mucus-cils joue un rôle critique dans l'épuration mucociliaire. Cette interaction peut être caractérisée par un paramètre physique, le travail d'adhésion, qui correspond au travail par unité de surface nécessaire à la séparation de deux phases initialement en contact. Le travail d'adhésion du mucus dépend donc à la fois des propriétés bioadhésives du mucus, notamment de son contenu en eau, de son osmolalité (le travail d'adhésion du mucus augmente avec l'osmolalité et diminue avec le contenu en eau^[151]), et de sa composition en mucines et phospholipides, et des propriétés de substrats avec lequel il entre en contact. Le travail d'adhésion dépend également de la nature plus ou moins hydrophobe de la phase gel du mucus.

L'adhésivité du mucus à la muqueuse respiratoire est un facteur favorable, évitant l'accumulation des sécrétions au niveau des bronches distales par effet gravitationnel. Une adhésivité trop élevée est défavorable à l'épuration du mucus hors des voies aériennes.

B) MOTILITE CILIAIRE ET INTERACTION CILS-MUCUS DANS L'EPURATION DES VOIES AERIENNES

L'efficacité du battement ciliaire et la vitesse de transport du mucus dépendent de nombreux facteurs dont le nombre de cils actifs, la vitesse de l'extrémité des cils, la régulation du mouvement ciliaire, la coordination et la fréquence du battement ciliaire. L'interaction cil-mucus, qui fait intervenir les propriétés rhéologiques et les propriétés de surface du mucus, conditionne l'efficacité de la clairance mucociliaire.

1) Battement ciliaire

a) Battement ciliaire proprement dit

Chaque cycle de battement comprend deux phases actives séparées par une phase de repos, de telle sorte que les produits liquides ou les particules balayées par les cils sont déplacés dans une seule direction :

➤ *La phase de préparation :*

- Elle débute le cycle et dure environ 30 ms ;
- Elle se déroule dans la couche inférieure du mucus, ou phase sol, proche de la surface cellulaire, qui baigne la quasi-totalité de la tige ciliaire et dont la faible viscosité offre une résistance minimale à la flexion ciliaire ;
- Elle s'effectue selon un mouvement pseudo-circulaire dans le sens des aiguilles d'une montre ;
- La courbure du cil débute à la base et gagne l'extrémité du cil en le ramenant en arrière (sens opposé au mouvement du mucus) après avoir décrit un angle d'environ 180°.

➤ *La phase de propulsion :*

- Elle suit immédiatement la phase de préparation ;
- Elle procède à l'extension du cil, tel un fouet, son extrémité pénétrant à une vitesse élevée dans la couche supérieure du mucus, ou phase gel, la déplaçant vers l'avant dans la direction du courant ;
- Le cil tendu balaie un certain volume de liquide dans un plan presque perpendiculaire à la surface cellulaire ;
- Le mouvement est plus rapide qu'à la phase de préparation et dure environ 10 ms ;
- La courbure du cil n'intéresse que sa base, le ramenant brusquement à sa position de repos.

➤ *La phase de repos :* Le cil reste tendu, son extrémité pointant dans la direction du flux muqueux, minimisant ainsi la résistance à l'écoulement de celui-ci. Elle dure environ 20 ms.

Ainsi, lors du mouvement ciliaire, l'extrémité distale du cil décrit une trajectoire en forme de « 8 » allongé.

Pour que le battement ciliaire soit efficace, les cils doivent fonctionner en groupe de manière synchrone ; lors des mouvements, leurs axonèmes se maintiennent parallèles les uns par rapport aux autres.

Figure N°3 : Battement ciliaire normal vue en 3 dimensions
 (d'après Edwards et al. : Primary ciliary dyskinesia in the dog.
 Probl Vet Med 1992)

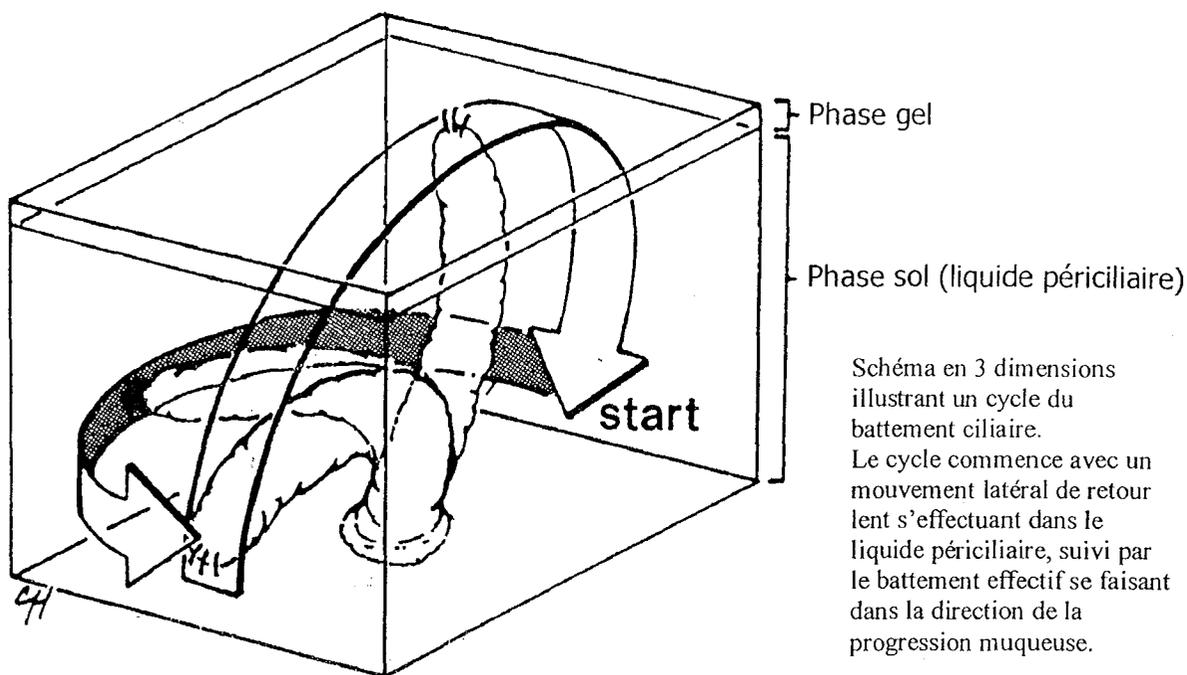
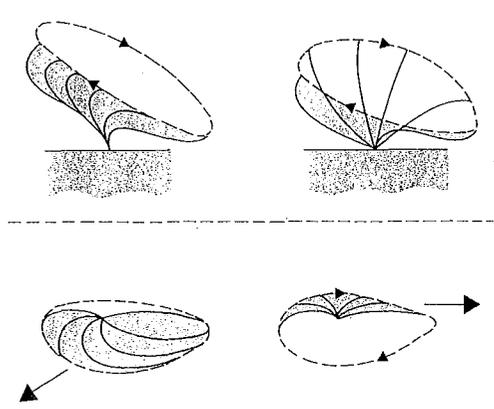


Schéma en 3 dimensions illustrant un cycle du battement ciliaire. Le cycle commence avec un mouvement latéral de retour lent s'effectuant dans le liquide périliaire, suivi par le battement effectif se faisant dans la direction de la progression muqueuse.

Figure N°4 : Battement ciliaire normal (d'après Salomon^[173]).
 En haut : vu de profil
 En bas : vu de dessus
 A gauche : phase de préparation
 A droite : phase de propulsion



b) La fréquence du battement ciliaire

Les mouvements ciliaires sont périodiques. La fréquence du battement ciliaire, à l'état normal, est en moyenne de 10 à 20 Hz (10 à 20 cycles par seconde); la vitesse de l'extrémité du cil atteignant une vitesse de 800 $\mu\text{m/s}$. Elle varie selon l'étage de l'arbre trachéobronchique, la fréquence des cils bronchiques étant plus rapide que celle des cils bronchiolaires^[38]. La fréquence du battement ciliaire semble variable selon les individus mais peu avec l'âge. Jorissen et al.^[99] ont démontré que la fréquence de battement ciliaire nasale est indépendante de l'âge, dans une étude effectuée sur 203 patients âgés de 3 mois à 74 ans.

De nombreux facteurs ralentissent la fréquence du battement ciliaire, dont :

- La baisse du degré hygrométrique ;
- La baisse de la température ;
- Les pH très acides ou très alcalins ;
- L'hypoxie et l'hypercapnie ;
- Certains polluants atmosphériques comme la fumée de tabac.

c) Automatisme

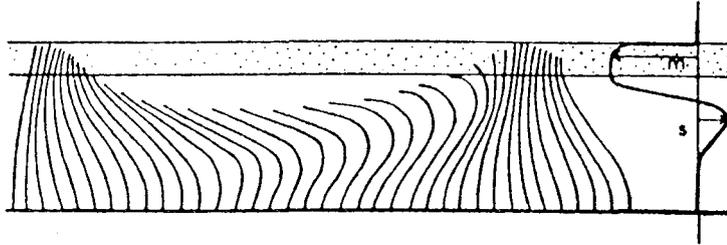
Un prélèvement de muqueuse nasale ou bronchique placé dans un milieu de culture adéquat, contenant notamment des sels minéraux, et en présence d'oxygène, garde une activité ciliaire normale pendant plusieurs heures.

d) Coordination ciliaire

Les bordures ciliaires sont des groupements fonctionnels de cils. Elles sont situées au pôle apical des épithéliums de mouvement. Ces bordures ont des mouvements coordonnés, c'est à dire que les cils s'agitent :

- Suivant un rythme isochrone : ils battent en même temps ;
- Ou selon un rythme métachrone : chaque cil a une position légèrement en avance par rapport à celui qui le précède ; il se forme ainsi des vagues qui cheminent à la surface de l'épithélium. La coordination du mouvement ciliaire s'effectue sur de petites zones de 4 à 10 cellules, ces zones sont parcourues par des ondes qui se propagent en arrière et obliquement par rapport à la direction du mucus^[176].

Figure N°5 : Schéma du mouvement ciliaire (d'après MA Sleight in Respiratory defense mechanisms. Marcel DEKKER ed. New York 1977).



Mouvement métachrone avec ses deux composantes, antérograde, rapide vers la gauche avec recrutement ciliaire propulsant le mucus (m) en surface, et rétrograde, lente, vers la droite. Les flèches représentent l'intensité de chacune des composantes dont la résultante est dirigée vers la gauche.

Dans ce dernier type de mouvement, la coordination dépend de la transmission de l'excitation.

La vitesse de déplacement des particules placées à la surface de l'épithélium cilié est de 6 à 35 mm par minute. Les mouvements des cils sont toujours dirigés dans la même direction. Dans une bordure ciliaire, l'axonème de chaque cil a la même orientation. L'axonème a une symétrie par rapport à un plan passant par le doublet 1 et entre les doublets 5 et 6. Le mouvement efficace se fait suivant l'axe de symétrie, c'est à dire perpendiculaire à la ligne reliant les deux microtubules centraux et dans le même sens que la direction du pied du corpuscule basal.

La synchronisation des battements dépend de la présence du corpuscule basal.

Figure N°6 : Sens du battement ciliaire. L'axonème est disposé de la même manière pour chacun des cils d'une bordure ciliaire. Le battement efficace se fait suivant l'axe de symétrie, en direction des doublets 5 et 6.

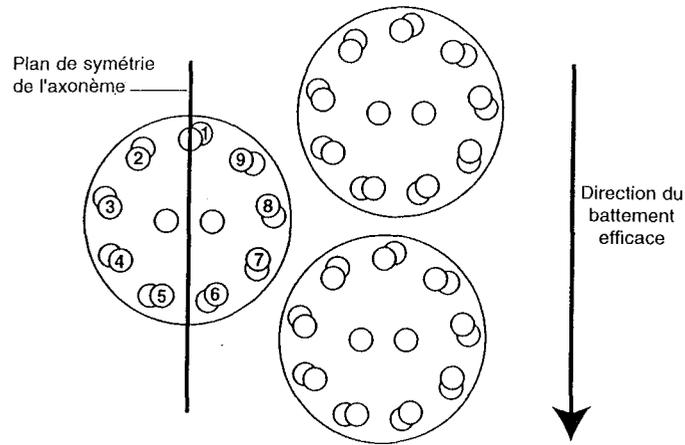
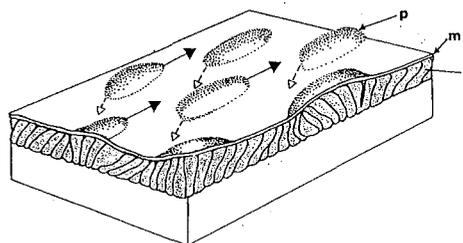


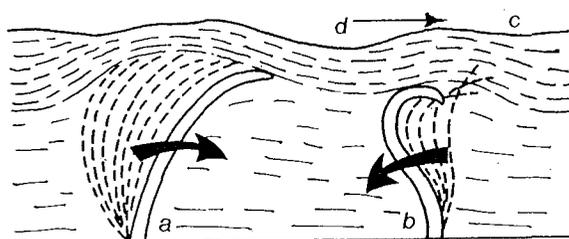
Figure N°7 : Zone de cellules ciliées (c) propulsant une fine couche de mucus (m) ; les cils effectuent leur phase de préparation dans le liquide préciliaire et soulèvent le film muqueux par plaques (p) lors de la phase de propulsion ; les flèches pleines indiquent le sens de propulsion ; les flèches pointillées, le sens de l'onde métachrone (d'après Salomon^[173]).



e) Clairance muco-ciliaire

Lors de la phase de propulsion, l'extrémité des cils accroche la couche supérieure du mucus, en la pénétrant d'environ $0,5 \mu\text{m}$.

Figure N°8 : Schéma montrant le mouvement ciliaire composé d'une phase active (a) pendant laquelle le cil se déploie, son extrémité accrochant la couche supérieure du mucus (c), suivie d'une phase de retour (b), durant laquelle le cil revient à sa position initiale en se recourbant sur lui-même. (d) : sens de déplacement.



Les zones d'activité ciliaire soulèvent alors par plaques le film muqueux à intervalles de quelques dizaines de microns. Les forces de propulsion des cils s'additionnent.

La vitesse de transport mucociliaire augmente depuis les bronchioles terminales, où elle est d'environ $2,4 \text{ mm/min}$, jusqu'à la trachée, où elle atteint $10 \text{ à } 15 \text{ mm/min}^{[12]}$.

Chaque jour, $0,5 \text{ ml}$ de mucus par kilo de poids corporel, provenant des fosses nasales et de l'arbre trachéo-bronchique, sont déglutis.

Les mouvements efficaces des cils d'une bordure ciliaire se font toujours dans le même sens, sens qui est déterminé dès la conception. Après inversion d'un épithélium bronchique, les cils, au lieu de battre vers la trachée, battent en sens inverse, en direction des poumons. Par contre, lors de la réparation des lésions épithéliales, le sens du battement ciliaire des cellules mises en places s'adapte aux cellules voisines.

La direction du transport muco-ciliaire est indépendante de la position du corps. Chez l'homme, au niveau de la muqueuse nasale, le transport muco-ciliaire se fait en direction du nasopharynx, à l'exception de la partie antérieure du septum, des régions pré- et juxta-turbinales et du premier centimètre des têtes des cornets moyen et inférieur où il se fait en direction des orifices narinaux. La progression du mucus à l'intérieur du sinus maxillaire se fait, de part et d'autre de l'ostium, en forme de spirale partant de la base pour rejoindre l'ostium. Au niveau du sinus frontal, le transport muco-ciliaire se fait selon une direction ascendante au niveau de la paroi médiane du sinus frontal et descendante en direction du canal fronto-nasal, décrivant ainsi une trajectoire circulaire. Le transport bronchique se fait dans une direction axiale, vers le pharynx où les sécrétions sont dégluties ou expectorées. Il est capable de contourner les obstacles. Dans la région sous-glottique, les différents courants se rejoignent et se dirigent vers la commissure postérieure du larynx. Les sécrétions provenant de la face antérieure de la trachée progressent le long de la face inférieure des cordes vocales pour rejoindre la commissure postérieure, où elles seront dirigées vers l'hypopharynx lors de la déglutition.

2) Mécanisme moléculaire

Le battement ciliaire se fait dans un plan perpendiculaire à la ligne passant par les deux microtubules centraux. La bonne orientation des cils est un élément majeur de la coordination des battements, donc de leur efficacité.

Pour que le battement soit normal, l'intégrité ultrastructurale du cil est indispensable, notamment en ce qui concerne les bras de dynéine, les ponts radiaires, et les liens de nexine.

Au cours des mouvements ciliaires, les microtubules glissent les uns par rapport aux autres. Lorsque la tige est perpendiculaire à la surface cellulaire, les neuf doublets périphériques et le doublet central se terminent à égale distance de la membrane plasmique de l'extrémité du cil. Lorsque le cil est infléchi et qu'il est à peu près parallèle à la surface cellulaire, l'extrémité des différents doublets n'est pas située à égale distance de la membrane plasmique apicale.

Les doublets les plus proches de la surface cellulaire s'achèvent plus près de la membrane plasmique de l'extrémité de la tige que les doublets les plus éloignés. Ce fait d'observation implique que les doublets ont une longueur constante et que le mouvement ciliaire ne peut être provoqué que par un glissement des microtubules les uns par rapport aux autres.

L'énergie nécessaire au battement ciliaire est fournie par l'hydrolyse de l'ATP qui est synthétisé par les mitochondries, particulièrement abondantes au pôle apical des cellules ciliées.

Un cil séparé de son corpuscule basal possède encore des mouvements ondulatoires. Un axonème isolé, plongé dans une solution saline contenant de l'ATP, a des mouvements ondulatoires : ces faits impliquent que les éléments responsables de la motilité sont situés dans l'axonème et ne dépendent pas d'un moteur situé à sa base.

Le corpuscule basal interviendrait seulement dans la coordination des battements d'une bordure ciliaire et dans l'ancrage du cil par l'intermédiaire de la racine ciliaire.

Figure N°9 : Place des microtubules au cours de la flexion du cil. Lorsque le cil est infléchi, les différents doublets ne se terminent pas à égale distance de la membrane plasmique apicale.

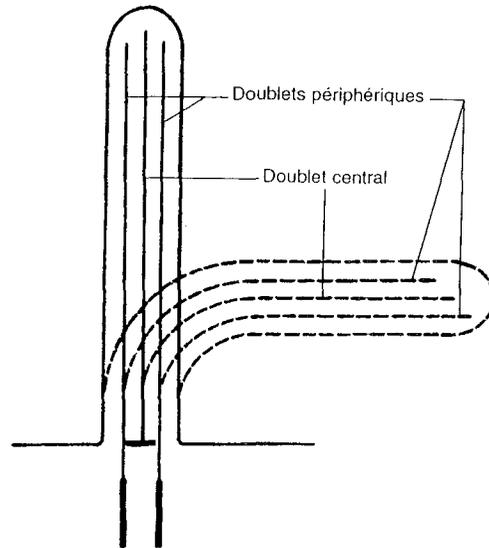
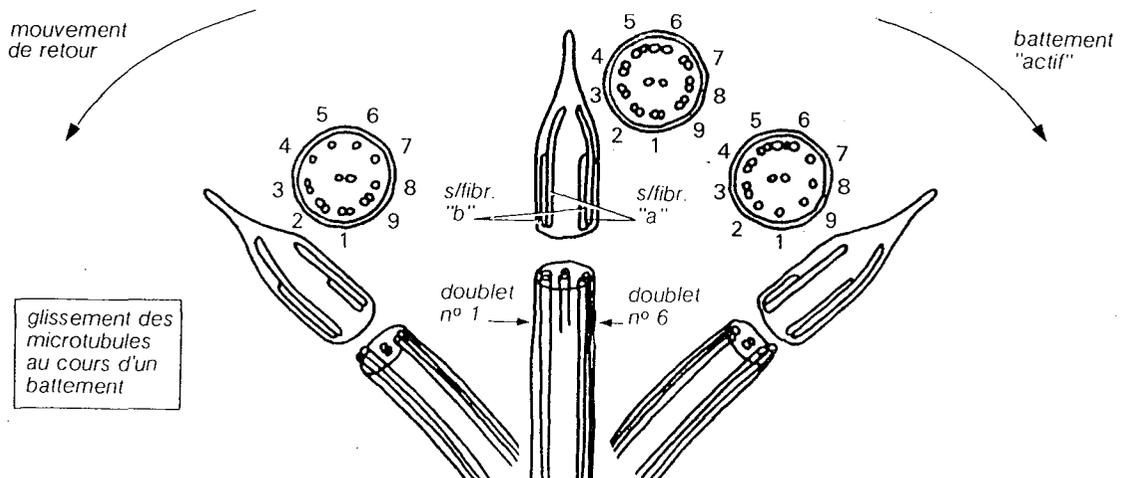


Figure N°10 : Ultrastructure d'un cil vibratile et glissement des microtubules au cours du battement ciliaire (d'après SATIR 1968 et HEE 1975).



a) Rôle de la dynéine

La dynéine joue un rôle crucial dans la structure et la fonction ciliaire.

Les MAPs (microtubule-associated proteins ou protéines associées aux microtubules) sont des protéines qui interagissent avec les microtubules en s'associant avec les tubulines α et β . Les MAPs regroupent les MAPs structurales (protéines HMW et Tau) et les MAPs motrices (kinésine et dynéine cytoplasmiques). Les MAPs motrices interviennent dans le déplacement orienté d'organites ou de grains de sécrétion intracytoplasmiques, la kinésine assurant le transport vers le pôle positif des microtubules proche de la membrane cellulaire et la dynéine assurant le transport vers le pôle négatif proche du centre cellulaire. La nexine, qui intervient dans la stabilisation des microtubules, est également classée dans les MAPs. La kinésine et la dynéine ont une structure très voisine. Ce sont des complexes protéiques formés de deux chaînes lourdes et de plusieurs chaînes intermédiaires et légères. Chaque chaîne lourde possède une région comportant une ou plusieurs têtes globulaires, qui attachent la protéine aux microtubules.

La dynéine axonémale joue un rôle important dans le mécanisme de glissement des doublets de microtubule les uns par rapport aux autres à l'intérieur des cils et des flagelles.

Les bras externes de dynéine sont formés de deux chaînes lourdes (α et β), de deux ou plus chaînes intermédiaires et de 4-8 chaînes légères. Les bras internes de dynéine ont une structure similaire aux bras externes mais il existe trois bras internes structurellement distincts qui contiennent différentes isoformes de dynéines (I1, I2 et I3). Les chaînes lourdes s'achèvent par les têtes globulaires, chacune de ces têtes possédant une activité ATPasique. Ces têtes sont liées à une racine commune par de fines chaînes flexibles. La racine se fixe sur la paroi du microtubule A.

Chaque tête est un pont d'hydrolyse de l'ATP. L'activité ATPasique des têtes de dynéine est stimulée par leur association avec les microtubules B. Les têtes dirigent le glissement des microtubules dans un cil selon un mécanisme analogue à celui des têtes de myosine dans le muscle strié : les bras de dynéine, en présence d'ATP, établissent un contact avec le doublet adjacent. Un cycle de changements de conformation de chaque tête (dépendant de la liaison et de l'hydrolyse de l'ATP) déplace les têtes de dynéine dans le sens base \rightarrow sommet du cil, en direction de l'extrémité négative du microtubule sur lequel ces têtes sont fixées. Ce mouvement entraîne le doublet voisin vers le sommet de l'axonème.

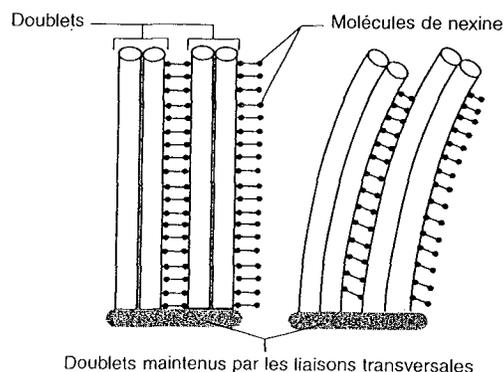
La force de flexion est produite par le glissement des microtubules. En effet, un axonème dont les ponts de nexine et les fibres ont été détruits, en présence d'une faible concentration d'ATP, s'allonge d'une longueur neuf fois supérieure à sa longueur habituelle. Les bras de dynéine qui n'ont pas été détruits provoquent un glissement des microtubules les uns par rapport aux autres. Les liaisons latérales, lorsqu'elles sont intactes, convertissent le mouvement d'allongement en un mouvement de flexion.

Donc, au début du cycle du mouvement, les jonctions entre les microtubules sont situées au même niveau. Puis les points d'insertion des bras sur les microtubules B se déplacent en direction de l'extrémité de la tige, provoquant ainsi un glissement des doublets les uns par rapport aux autres. Comme les doublets sont associés les uns aux autres par des liaisons transversales, il se produit une courbure des axonèmes. Cette courbure est plus importante au niveau de la zone de transition du cil, cette région étant moins résistante du fait de l'absence de bras.

Lors du début du mouvement de retour, le glissement des fibres les unes par rapport aux autres se fait dans une direction inverse, mais uniquement dans la région recourbée. Puis la région de glissement gagne progressivement l'extrémité distale de la tige, assurant le redressement complet.

L'énergie nécessaire au glissement actif provient de l'hydrolyse de l'ATP par la dynéine en présence de calcium et de magnésium. Le mouvement ciliaire est donc un mouvement de glissement ATP et dynéine-dépendant.

Figure N°11 : Flexion des doublets de l'axonème. Les mouvements de glissements des doublets les uns par rapport aux autres provoquent une courbure de ces doublets s'ils sont maintenus par des liaisons transversales.



b) Régulation du battement ciliaire

Les mécanismes de la régulation physiologique du battement ciliaire, chez l'homme, ne sont pas connus. Il pourrait exister un contrôle nerveux et humoral. De manière expérimentale, de nombreux agonistes du système nerveux autonome, cholinergiques et adrénérgiques, stimulent de manière dose-dépendante *in vitro* et *in vivo* l'activité ciliaire^[176].

Les agents cholinergiques comme l'acétylcholine stimulent l'activité ciliaire via des protéines G, et une production accrue de mucus. Il en est de même de la pilocarpine et de la carbacholine, cette dernière étant utilisée pour provoquer une rhinorrhée afin de pouvoir recueillir et analyser le mucus nasal. Cet effet peut être inhibé par les parasympholytiques comme l'atropine.

Les agents β 2-adrénérgiques augmentent la fréquence du battement ciliaire par l'intermédiaire de l'augmentation de la concentration intracellulaire du taux d'AMP cyclique^[113]. L'activation des récepteurs cholinergiques muscariniques induit une dépolarisation membranaire et une augmentation de la fréquence du battement ciliaire par suite d'un influx cellulaire de sodium et de calcium extracellulaire par l'intermédiaire des canaux correspondants.

L'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire est un facteur responsable de l'augmentation de la fréquence du battement ciliaire bronchique sans modification de sa coordination. Le mécanisme de régulation cellulaire impliqué dans la modification de la fréquence du battement ciliaire est lié à la propagation intercellulaire de vagues calciques^[176] qui s'effectue par l'intermédiaire d'un second messenger de type IP3 diffusant à travers les jonctions intermédiaires vers les cellules adjacentes. Le mécanisme à l'origine de l'augmentation de l'IP3 est encore mal connu.

c) Interaction cils-mucus

Au cours de la phase active du battement ciliaire, seule la phase gel visco-élastique est mobilisée par l'extrémité supérieure des cils. Dans le cas d'un système visco-élastique, l'énergie transférée est d'autant plus grande que le temps de contact entre le cil et le mucus est court. L'efficacité du système ciliaire dépend du nombre de cils actifs, de la coordination ciliaire, de la vitesse de l'extrémité des cils et des qualités rhéologiques du mucus.

Les caractéristiques rhéologiques du mucus influencent directement la fréquence ciliaire et la clairance du mucus au niveau des voies aériennes. Une viscosité trop faible ou trop élevée s'accompagne d'une diminution de la fréquence ciliaire et du transport du mucus^[157]. Une viscosité trop élevée entraîne une diminution de la fréquence ciliaire et s'accompagne, parallèlement, d'une diminution du transport du mucus. La fréquence de battement ciliaire est directement dépendante de la viscosité du mucus avec lequel les cils entrent en contact. Une viscosité trop faible ne ralentit pas la fréquence ciliaire mais est responsable d'un ralentissement du transport du mucus.

L'épaisseur de la couche périciliaire est également un facteur important dans le mécanisme d'interaction cils-mucus : trop faible ou trop abondante, le couplage mécanique cils-mucus devient inefficace et le transport mucociliaire très diminué. Les propriétés rhéologiques du mucus jouent un rôle important dans le mécanisme d'épuration mucociliaire. Les variations interindividuelles de la clairance mucociliaire nasale, chez le sujet sain, sont principalement secondaires à des variations des propriétés mécaniques du mucus et non pas à des variations de l'activité ciliaire^[119].

Le mucus peut également influencer la fréquence du battement ciliaire par ses composants biochimiques, son pH, l'osmolalité de la phase sol et la présence de substances cilio-modulatrices^[50].

Enfin, l'augmentation du transport du mucus depuis les bronchioles terminales jusqu'à la trachée fait intervenir une augmentation du pourcentage de cellules ciliées, de la fréquence du battement ciliaire au niveau des voies aériennes proximales ainsi qu'une modification des propriétés rhéologiques du mucus (l'épithélium absorberait une partie des sécrétions de la phase sol au cours de leur progression vers la trachée).

C) FACTEURS INFLUENCANTS LE TRANSPORT MUCOCILIAIRE

De nombreux facteurs, physiologiques ou non, altèrent l'activité ciliaire et la clairance mucociliaire.

1) Facteurs physiologiques de variation de l'épuration du mucus

a) Température et hygrométrie

L'épithélium des voies aériennes est constamment exposé à des variations de la température et de l'hygrométrie de l'air inhalé. La configuration anatomique des voies aériennes supérieures permet le réchauffement (étroitesse de la filiaire aérienne, étendue de la muqueuse, disposition des vaisseaux sanguins) et l'humidification (rôle des glandes sous-muqueuses et des cellules caliciformes) de l'air inspiré dès qu'il atteint le carrefour trachéobronchique.

Mais, dans des conditions de température extérieure extrêmement basse ou à l'occasion de variations brutales de la température, la clairance mucociliaire peut être modifiée. Une variation de 1°C, au voisinage de la température physiologique, est capable de modifier la fréquence de battement ciliaire de 6,5 %, soit une modification de 11,5 % de la vitesse de transport du mucus^[83]. La fréquence ciliaire est très sensible aux variations de la température. Il a été montré in vitro que l'activité ciliaire est maximale à la température physiologique, 37°C, et que les battements ciliaires diminuent avec la baisse de la température pour s'annuler à 5-10°C et avec son augmentation à partir de 40-45°C pour s'arrêter au-delà de 50°C. Il s'ajoute à partir de 45°C des lésions irréversibles des cils.

Le transport mucociliaire est également modifié en fonction du degré d'humidité de l'air inspiré et une baisse de l'hygrométrie entraîne une diminution de l'épuration mucociliaire. Hirsch et al.^[91] ont montré qu'il existe un arrêt total de l'épuration mucociliaire après trois heures d'inhalation d'air sec à 20°C, réversible lorsque l'air sec est remplacé par de l'air saturé en vapeur d'eau à 38°C. L'influence de l'hygrométrie est plus marquée à des températures plus basses car la quantité d'eau nécessaire pour saturer l'air réchauffé est plus importante^[5].

b) Osmolarité du mucus

L'osmolarité du mucus influe dans la régulation du transport mucociliaire. L'épithélium respiratoire semble être capable de mettre en jeu des mécanismes compensatoires transépithéliaux capables de maintenir l'équilibre du contenu du mucus en eau, en sodium et en chlore et, ainsi, de diminuer l'influence d'une modification de l'osmolarité du mucus. Ces mécanismes compensateurs s'accompagnent d'une augmentation du transport mucociliaire.

c) Modifications du pH

Les modifications de la concentration en ions H^+ du mucus ont un impact sur la clairance du mucus, soit en modifiant l'activité ciliaire, soit en intervenant sur les propriétés rhéologiques du mucus ; la fréquence ciliaire diminue dès que le pH est inférieur à 6 et s'annule pour un pH supérieur à 9. Il est à noter qu'un pH légèrement alcalin est cilioaccélérateur^[86]. Le contenu en protéines du mucus, responsable de ses propriétés rhéologiques, modulerait ses propriétés tampons^[93].

d) Equilibre hydroélectrolytique de la phase périciliaire

L'équilibre hydroélectrolytique de la phase périciliaire a un rôle dans l'épuration des voies aériennes. In vitro, les cellules ciliées continuent à battre en l'absence de potassium et de calcium mais à une fréquence plus faible qu'en milieu enrichi en potassium et en calcium^[86]. Une activité ciliaire normale peut être maintenue dans du sérum physiologique, mais à un niveau inférieur que dans un milieu de culture contenant des sels minéraux.

e) Age et sexe

Il n'existe pas de corrélation étroite entre l'âge et la clairance mucociliaire, mais la vitesse de transport mucociliaire est significativement plus rapide chez les sujets jeunes comparativement aux sujets âgés^[81]. Il n'existe aucune variation de la clairance en fonction du sexe^[142].

f) Posture

La posture n'a pas d'influence sur la clairance mucociliaire chez le sujet sain, contrairement aux sujets hypersécrétants où elle intervient de façon significative. Quelle que soit la position du sujet, allongée ou assise, la clairance mucociliaire n'est pas modifiée^[203].

g) Rythme circadien et sommeil

Il n'a pas été mis en évidence d'influence du rythme circadien^[143], mais la clairance mucociliaire est ralentie au cours du sommeil.

h) L'exercice

L'exercice entraîne une augmentation significative de la clairance mucociliaire chez le sujet sain^[204], qui peut être due soit à l'effet mécanique des mouvements respiratoires, soit à la stimulation parasympathique qui entraîne une augmentation de la sécrétion des cellules muqueuses, soit à l'effet stimulant sur l'activité ciliaire des catécholamines.

2) Altération et régénération épithéliale

De nombreux facteurs, chimiques, mécaniques ou infectieux, vont avoir un retentissement sur l'épuration normale des voies aériennes. L'inefficacité du transport mucociliaire peut être due soit à des anomalies structurales ou fonctionnelles des cils, soit à des anomalies qualitatives ou quantitatives du mucus. Ces facteurs sont généralement intriqués. Les lésions épithéliales varient en fonction de la concentration du toxique, de sa durée d'exposition, et de son niveau d'action, l'épithélium bronchiolaire étant plus sensible aux toxiques inhalées que l'épithélium des voies aériennes proximales^[158].

Les lésions structurales de l'appareil muco-ciliaire et la réparation de l'épithélium bronchique sont différentes selon que l'agression soit aiguë ou chronique.

a) Lésions aiguës

En réponse à une agression aiguë, on observe une hypersécrétion du mucus, associée à des phénomènes inflammatoires locaux, une déciliation de l'épithélium, une nécrose des cellules épithéliales et une desquamation de l'épithélium avec mise à nu de la membrane basale et des récepteurs nerveux sous-épithéliaux. Plusieurs études ont montré que l'adhérence des bactéries à la muqueuse respiratoire est alors favorisée par la diminution de l'épuration muco-ciliaire et par l'exposition aux bactéries de récepteurs normalement masqués par le mucus^[152].

Les cellules ciliées sont incapables de se diviser. La régénération de l'épithélium s'effectue par un mécanisme de « transdifférenciation ». Les cellules basales, sécrétoires et indifférenciées se multiplient puis se différencient en cellules ciliées. Ces cellules ciliées sont remplacées par des cellules sécrétoires, qui se différencient ensuite en cellules préciliées puis en cellules ciliées. Cette transdifférenciation des cellules sécrétoires permet ainsi de renouveler rapidement les cellules ciliées.

b) Lésions chroniques

Les lésions épithéliales engendrées par une agression chronique se traduisent par une stratification ou métaplasie malpighienne, et une hyperplasie des cellules caliciformes et des cellules glandulaires de la sous-muqueuse. Des modifications ultrastructurales indiquant une transformation directe des cellules ciliées en cellules caliciformes ont été décrites.

Face à une agression chronique, l'épithélium respiratoire possède deux caractéristiques importantes. Premièrement, l'épithélium respiratoire est capable de s'adapter à l'agent agresseur. En effet, suite aux lésions aiguës, le processus de transdifférenciation est transitoire et permet de régénérer un épithélium normal malgré la poursuite de l'exposition à l'agent toxique (notamment à l'ozone). La deuxième caractéristique est, qu'après l'arrêt de l'agression, l'épithélium est capable à nouveau de se redifférencier en un épithélium mucociliaire normal. Ce processus de régénération explique le délai nécessaire (plusieurs semaines) pour obtenir la normalisation de la clairance mucociliaire après arrêt de l'agression.

Le processus de régénération de l'épithélium suite à une agression présente des analogies avec le développement de l'épithélium bronchique au cours de la vie fœtale^[70], suggérant que les anomalies ultrastructurales ciliaires acquises seraient le témoin de la régénération de l'épithélium mucociliaire plutôt que le reflet de la lésion initiale.

Ce processus survient également après une intervention chirurgicale. Par contre, les lésions acquises induites par l'irradiation sont irréversibles.

3) Facteurs pathologiques de variation de l'épuration du mucus

De nombreux facteurs étiologiques peuvent être responsables de lésions structurales de l'appareil mucociliaire, souvent associés entre eux.

a) Facteurs environnementaux

- *Tabac*

Il faut distinguer les effets d'une inhalation aiguë de la fumée de tabac des effets du tabagisme chronique sur l'épuration du mucus.

Les effets toxiques aigus de la fumée de cigarette seraient très nocives sur l'épuration mucociliaire dont fait suite une régénération rapide.

L'inhalation chronique de fumée de tabac a un rôle délétère sur l'épuration mucociliaire. La clairance mucociliaire est significativement plus basse chez les sujets fumeurs par rapport aux non fumeurs et l'altération de la clairance mucociliaire est proportionnelle à la consommation tabagique chez le sujet non bronchiteux chronique. La diminution de la clairance mucociliaire en cas de bronchite chronique est irréversible, alors qu'elle est réversible chez les fumeurs non bronchiteux chroniques ou dans les bronchites aiguës. On note également une modification biochimique du mucus responsable d'une augmentation de la viscosité et une diminution de la capacité de transport du mucus.

Après 3 mois d'arrêt de la consommation tabagique, la clairance mucociliaire se normalise.

La fumée de tabac, en plus de son action toxique sur la muqueuse bronchique, inhibe l'activité ciliaire^[86].

- *Alcool*

L'effet de l'alcool sur la clairance mucociliaire est variable. L'intoxication éthylique chronique entraîne une diminution de la clairance mucociliaire, tandis que l'intoxication aiguë a un effet variable fonction de la dose ingérée et des individus^[195] : cilio-activation à faibles doses, cilio-inhibition à fortes doses^[129]. La diminution de la clairance mucociliaire est due à une modification de l'activité ciliaire^[115].

- *Polluants environnementaux*

Les polluants atmosphériques pourraient à long terme entraîner un dysfonctionnement mucociliaire pouvant être à l'origine d'affections bronchopulmonaires chroniques.

Le dioxyde de soufre (SO₂) entraîne une altération de l'épithélium cilié avec une diminution du nombre de cellules ciliées, une augmentation de la sécrétion et une modification de la qualité du mucus, responsable d'une altération de l'épuration mucociliaire.

Le dioxyde d'azote (NO₂) entraîne une inflammation aiguë des voies aériennes et une diminution de la fréquence ciliaire. Les perturbations de l'activité mucociliaire pourrait être liée à son effet oxydant dû aux radicaux libres du NO₂^[87].

L'acide sulfurique (SO₄H₂) a des effets variables sur la clairance mucociliaire fonction de la dose : accélération de la clairance à faibles doses, diminution de celle-ci à fortes doses. Ces variations seraient dues à des modifications de la sécrétion du mucus^[116].

Les autres polluants responsables d'altérations de l'épuration mucociliaire sont l'ozone (O₃), les particules de poussières de charbon ou les gaz d'échappement.

b) Facteurs infectieux

Les infections virales et bactérienne à *Mycoplasma pneumoniae* entraînent une altération avec desquamation de l'épithélium cilié et une hypersécrétion de mucus qui va s'accompagner d'une stase à l'origine d'infections bactériennes. L'association d'une infection virale et d'une infection bactérienne est fréquente. Il peut s'installer un véritable cercle vicieux conduisant ainsi à la pérennisation de l'infection, voire à une maladie chronique des bronches.

- *Infections virales*

Les infections virales entraînent une diminution de la clairance mucociliaire du fait, en grande partie, de la desquamation épithéliale. Des anomalies ultrastructurales ont été identifiées sur les cellules ciliées qui n'ont pas desquamé^[29], notamment une délétion des microtubules centraux et une délétion ou un excès de microtubules périphériques. Mais la fréquence de ces anomalies reste faible en comparaison de celle observée chez les sujets atteints de dyskinésie ciliaire primitive.

Les anomalies ciliaires et épithéliales secondaires à une infection virale des voies aériennes reviennent à la normale après 2 à 10 semaines^[29].

- *Infections bactériennes*

De nombreuses études ont porté sur les effets de l'infection bactérienne sur la fréquence de battement ciliaire, la clairance mucociliaire, et la structure ciliaire. L'infection bactérienne affecte la motilité ciliaire. Les sécrétions des voies aériennes inférieures des patients atteints de bronchectasies contiennent une enzyme, l'élastase, qui possède la propriété d'entraîner une diminution de la fréquence ciliaire. L'élastase leucocytaire humaine est également capable d'inhiber l'activité ciliaire et d'endommager l'épithélium respiratoire, se surajoutant aux effets des sécrétions bactériennes.

L'infection à *Mycoplasma pneumoniae* entraîne des lésions de l'épithélium cilié responsable d'une altération de la clairance mucociliaire qui peut persister pendant une longue période (environ 1 an). L'*Haemophilus influenzae* et le *Pseudomonas aeruginosa*, quant à eux, libèrent un facteur qui diminue la fréquence de battement ciliaire (facteur cilio-inhibiteur), désorganise ce battement et parfois entraîne un arrêt de celui-ci^[200]. Plusieurs protéases produites par le *Pseudomonas aeruginosa* inhibent aussi l'activité ciliaire et entraînent des lésions ultrastructurales des cils.

Ferguson et al.^[60] ont démontré que l'*Haemophilus influenzae* et le *Staphylococcus epidermidis* entraînent une diminution significative de la fréquence de battement ciliaire avec une désorganisation de la coordination ciliaire, contrairement aux *Streptococcus pneumoniae* et *Branhamella catarrhalis*.

c) Maladies acquises

La diminution de l'épuration mucociliaire est secondaire à une agression répétée des voies aériennes qui entraîne une inflammation chronique. C'est le cas dans la bronchite chronique, l'asthme ou les bronchectasies d'une autre origine.

d) Facteurs iatrogènes

- *Irradiation*

Les expériences effectuées chez l'animal ont mis en évidence une augmentation de l'épuration mucociliaire et de la fréquence ciliaire pendant la séance d'irradiation^[11], alors qu'en dehors de ces séances la vitesse de transport mucociliaire est diminuée probablement par déciliation partielle de l'épithélium trachéal^[126].

- *Anesthésie*

Il existe, au cours d'anesthésie générale par pentobarbital, thiopental et halothane, une diminution de la vitesse de transport trachéal^[112].

Lors d'une anesthésie locale, la diminution de la clairance mucociliaire et de la fréquence de battement ciliaire est observée à des doses très supérieures à celles utilisées in vivo. L'effet cilio-inhibiteur des anesthésiques de contact est réversible^[89].

- *Ventilation assistée*

La ventilation assistée pourrait diminuer le transport mucociliaire^[62]. La ventilation à haute fréquence diminue la clairance mucociliaire probablement par un transport rétrograde du mucus^[130]. Les lésions induites par le ballonnet d'intubation entraînent une diminution de la vitesse de transport trachéal qui ne se normalise que 2 semaines après l'ablation de la sonde^[175]. La trachéotomie et l'aspiration endobronchique diminuent également la vitesse de transport trachéal.

- *Bronchoscopie*

Il n'a pas été mis en évidence de diminution de la clairance mucociliaire au cours de la fibroscopie bronchique chez le volontaire sain sous anesthésie locale^[123].

- *Oxygénothérapie*

La vitesse de transport trachéal diminue en atmosphère riche en oxygène^[176].

- *Dérivés salicylés*

L'aspirine est responsable d'une altération de l'épuration mucociliaire probablement par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines^[71].

IV)

ASPECTS CLINIQUES

A) DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

Le terme de dyskinésie ciliaire primitive est un groupe hétérogène de maladies congénitales, à transmission autosomique récessive avec une pénétrance variable, caractérisé par des anomalies structurales et généralisées des cils de l'organisme, ayant pour résultat une immotilité ciliaire ou une dysmotilité.

L'incidence des dyskinésies ciliaires primitives est appréciée entre 1/16 000 et 1/30 000 naissances vivantes ; celle du syndrome de Kartagener serait donc de 1/32 000 à 1/60 000^[167]. L'incidence de la dyskinésie ciliaire primitive serait plus élevée que celle actuellement connue.

La maladie est plus fréquente en présence d'une consanguinité parentale, comme dans les régions isolées de Suède, du Danemark et dans les îles Maoris-Samoa.

Il n'y a pas de prédominance sexuelle.

L'incidence est plus élevée chez les Nord-Africains et les habitants du Caucase, comparativement à celle observée en Europe de l'Ouest.

Le tableau clinique de la dyskinésie ciliaire primitive implique les régions anatomiques dont la muqueuse est recouverte d'un épithélium cilié. De nombreuses régions anatomiques sont concernées mais le tableau clinique est surtout le reflet de l'altération de la clairance muco-ciliaire des voies respiratoires et de l'oreille moyenne et de l'altération de la progression des spermatozoïdes.

Sur le plan respiratoire, l'affection réalise un tableau de broncho-pneumopathie chronique obstructive de gravité variable selon l'ancienneté des troubles et le taux de perte de la motilité ciliaire des voies respiratoires.

B) PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

Le tractus respiratoire est normal à la naissance. Les principales modifications s'effectuent dans la période post-natale. L'atteinte respiratoire est la conséquence de la déficience de l'épuration des voies aériennes assurée par le couple mucociliaire responsable d'une stase des sécrétions mais aussi de la surinfection et de la réaction inflammatoire. Ce défaut d'épuration entraîne une accumulation des sécrétions et des particules inhalées et une réaction inflammatoire bronchique qui aboutissent à une obstruction bronchique. L'obstruction bronchique est responsable de troubles ventilatoires et d'atélectasies des territoires sous-jacents. La stase favorise la colonisation bactérienne (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*...) et les infections virales et mycosiques. Les agents bactériens et viraux entraînent une inflammation de la muqueuse qui se caractérise par un infiltrat pariétal cellulaire où prédominent les polynucléaires neutrophiles et induisent la production d'interleukine 1 et 8 qui mobilisent et activent ces polynucléaires neutrophiles. Ces cellules libèrent localement de l'ADN responsable d'une augmentation de la viscosité du mucus, leurs enzymes lysosomiales dont des protéases (neutrophile élastase, inhibiteur de sécrétions des leucotriènes) et des oxydants (catalase, superoxydismutase, glutathion). Ces radicaux et protéases entraînent une destruction progressive de la paroi bronchique, qui à la longue, aboutit à la dilatation des bronches. Des plages d'emphysème peuvent se créer par l'intermédiaire de la ventilation collatérale.

L'état inflammatoire contribue à l'installation d'une hyperréactivité bronchique spécifique ou non qui peut majorer l'obstruction, par accès ou de façon permanente, et ce par le biais de l'hypersécrétion, de l'œdème ou du spasme musculaire lisse. De nombreux mécanismes peuvent expliquer l'incidence de l'hyperréactivité bronchique. Les lésions épithéliales acquises et l'inflammation entraînent une mise à nu des récepteurs de la muqueuse et augmentent sa perméabilité aux irritants et aux allergènes, qui sont par ailleurs en concentration augmentée au niveau bronchique du fait du déficit de l'épuration du mucus.

L'installation d'une bronchopathie chronique et le déséquilibre du rapport ventilation-perfusion sont à l'origine d'une hypoxie qui, en association à la réduction du lit vasculaire pulmonaire secondaire aux atélectasies et aux destructions, peut occasionner un retentissement cardiaque : hypertension artérielle pulmonaire, cœur pulmonaire, insuffisance cardiaque droite.

D'autres anomalies sont des facteurs aggravants comme la polypose naso-sinusienne qui gêne la ventilation et entretient une surinfection et le reflux gastro-œsophagien qui peut entraîner une aggravation des lésions respiratoires. Les carences nutritionnelles peuvent entraîner une fonte musculaire réduisant l'efficacité des muscles respiratoires.

C) LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Les problèmes respiratoires peuvent débuter dès la naissance ou dans la première année de vie, dans environ 50% des cas, par des infections respiratoires hautes récidivantes. L'atteinte des voies aériennes inférieures est plus tardive.

La maladie peut se révéler dès la **période néonatale** par une tachypnée inexplicée ou une détresse respiratoire transitoire, particulière car elle survient chez un enfant à terme et par les voies naturelles, en l'absence de diabète gestationnel et sans facteurs de risque d'infection. Il s'agit bien évidemment pas de la cause la plus fréquente des détresses respiratoires néonatales, mais il faut savoir évoquer le diagnostic car une prise en charge précoce, notamment par la mise en place de la kinésithérapie respiratoire, apporte un réel bénéfice à court et à long terme. L'étude de Greenstone et al.^[80] retrouve chez 13 des 30 patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive des symptômes respiratoires présentant dès la période néonatale. D'après Bush et al.^[25], on retrouve retrospectivement, dans près de la moitié des cas, des symptômes respiratoires à la naissance.

Par ailleurs, la maladie se révèle fréquemment par :

- Des infections ORL traînantes et désespérément récidivantes : rhinites, rhinopharyngites, otites, sinusites... ; ces symptômes régressent généralement avec l'administration d'antibiotiques.
- Des bronchites à répétition survenant au cours de la petite enfance, sans prédominance saisonnière ou rythmées par la période automno-hivernale, répondant plus ou moins bien au traitement symptomatique ;
- La présence d'un situs inversus, allant de la dextrocardie simple, où seul le cœur est situé sur le côté droit du thorax, à une inversion totale de tous les viscères thoraciques et abdominaux selon une image en miroir (situs inversus totalis), oriente d'emblée le diagnostic et pousse le clinicien à explorer plus avant l'activité fonctionnelle des cellules ciliées nasales et bronchiques.

La présentation initiale peut également être marquée par la survenue d'épisodes de broncho-pneumopathies dyspnéisantes aiguës avec sibillances, entrant dans le cadre du diagnostic différentiel de l'asthme du nourrisson ou de l'enfant. Cet « asthme » sévère ou atypique est difficile à équilibrer, répondant mal au traitement instauré.

La dyskinésie ciliaire primitive peut aussi se révéler par un syndrome du lobe moyen. Le lobe moyen est particulièrement exposé du fait de ses caractéristiques anatomiques. Séparé du lobe inférieur par la grande scissure, il a une contiguïté variable avec le lobe supérieur selon le développement de la petite scissure. Les possibilités de ventilation collatérale pour le lobe moyen sont soit absentes, particulièrement en pédiatrie puisque la ventilation collatérale se développe au cours de la croissance, soit très limitées. Il est ventilé par la bronche lobaire moyenne qui est caractérisée par sa longueur, son calibre réduit avec une origine en forme de « museau de tanche », sa flexibilité, et son orientation perpendiculaire à l'axe bronchique, rendant son drainage difficile tout particulièrement en position couchée sur le dos.

Enfin, la maladie peut être découverte dans le cadre du bilan étiologique des bronchectasies, même à l'âge adulte^[148], ou d'une stérilité masculine.

D) TABLEAU CLINIQUE

La diffusion dans l'organisme des épithéliums ciliés fait que les manifestations cliniques de la dyskinésie ciliaire primitive sont très diverses, mais sont dominées par des signes non spécifiques touchant principalement la sphère ORL et broncho-pulmonaire. Ces signes débutent très souvent dans la petite enfance et vont persister toute la vie. La triade toux chronique productive, otite, sinusite est présente chez tous les sujets ayant une dyskinésie ciliaire primitive, en général d'apparition relativement précoce dans la vie^[189]. Il n'y a pas de prédominance sexuelle. L'existence d'une notion familiale de pathologie respiratoire, de susceptibilité aux infections ORL, de situs inversus, de stérilité, fera évoquer une maladie génétique et/ou congénitale. A cette atteinte des voies respiratoires supérieures et inférieures peut s'associer d'autres manifestations cliniques, pouvant toucher les appareils cardio-vasculaire, digestif, génital et neurologique.

Il n'existe pas de corrélation entre la sévérité des manifestations cliniques et le type d'anomalies ultrastructurales retrouvées^[189].

De même, il n'existe pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte des voies aériennes supérieures et la sévérité de l'atteinte des voies aériennes inférieures.

1) Notion familiale

Une notion familiale de broncho-pneumopathie chronique obstructive sera recherchée de façon systématique. Sa présence est d'autant plus évocatrice qu'il existe également une notion de situs inversus. Il faut également rechercher de façon systématique une consanguinité parentale et une stérilité.

2) Présence d'un situs inversus

Le diagnostic est pratiquement certain chez un enfant présentant des manifestations oto-rhino-sinusiennes et broncho-pulmonaires chroniques en présence d'un situs inversus mais les études ciliaires restent indispensables car des cas de syndrome de Kartagener avec des cils bronchiques fonctionnellement et ultrastructuralement normaux ont été rapportés.

Les situs inversus peuvent survenir en l'absence de syndrome de Kartagener. La prévalence du situs inversus dans la population générale se situe entre 1/6 800 à 1/35 000 en Europe et aux Etats-Unis. Par contre, elle est de 1/4 100 aux Japon^[92]. Seulement 20 à 25 % des patients ayant un situs inversus ont aussi des bronchectasies, alors que l'incidence des bronchectasies dans la population générale est estimée de 0,3 à 0,5 %. On retrouve à peu près dans la même proportion la présence de sinusites chroniques associée à un situs inversus.

Le situs inversus (inversion droite/gauche des organes thoraciques et abdominaux) est en principe complet et ne s'accompagne pas d'anomalies cardiaques, mais dans environ 12 % des cas^[53], la DCP est associée à une malformation cardiaque congénitale. Les patients ne souffrent pas du situs inversus.

Il existe, de même, un modèle animal de DCP dans lequel il n'y a jamais de situs inversus général complet. Il n'est pas en général associé à des malformations cardiaques.

Dans certains isolats géographiques^[198], les malades atteints de dyskinésie ciliaires primitive ont une fréquence de situs inversus qui est identique à celle retrouvée dans la population générale : ceci suggère que certaines anomalies génétiques peuvent s'accompagner de situs inversus mais pas d'autres.

La fréquence du situs inversus au cours des dyskinésies ciliaires primitives est de l'ordre de 50 %, l'association réalisant le syndrome de Kartagener. Le situs inversus va de la simple dextrocardie au situs inversus totalis en passant par la transposition isolée des viscères abdominaux. La présence d'une dextrocardie s'accompagne, en règle, d'une inversion des poumons.

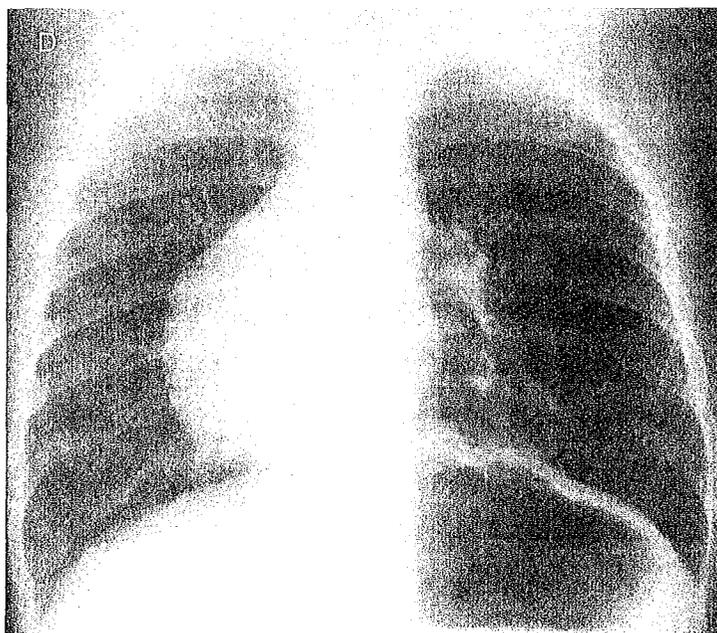


Photo N°3 : Dextrocardie simple associée à un syndrome bronchique prédominant aux lobes inférieurs et à une augmentation de la transparence de l'hémichamp inférieur G par hypoplasie pectorale.

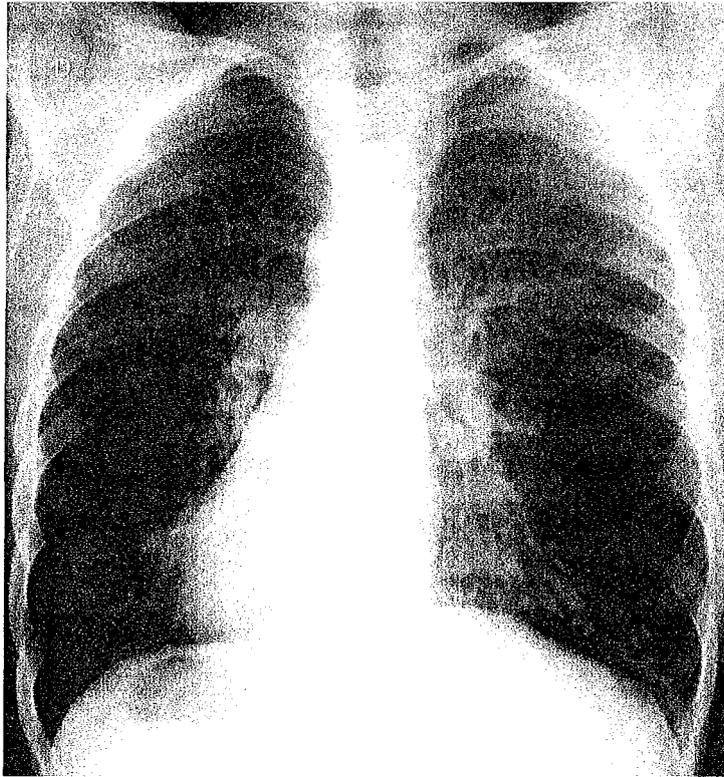


Photo N°4 : Situs inversus complet associé à un syndrome bronchique bibasal

3) Manifestations oto-rhino-sinusiennes

Les manifestations ORL sont généralement de révélation très précoce. Elles sont plus fréquentes au cours de l'enfance et de l'adolescence et tendent à s'améliorer à l'âge adulte.

a) Les symptômes constants

Les symptômes suivants sont pratiquement constants ; il s'agit :

- D'une rhinorrhée séromuqueuse ou mucopurulente quotidienne, souvent présente depuis la naissance ;
- D'une sinusite chronique radiologique et souvent clinique, atteignant 100 % des enfants dans l'étude de Faure^[59]. Les sinus principalement touchés sont les sinus ethmoïdaux et les sinus maxillaires. Les sinus frontaux sont soit absents (agénésie des sinus frontaux), soit peu développés (hypoplasie des sinus frontaux) et les mastoïdes peu pneumatisées.



Photo N°5 : Agénésie des sinus frontaux
chez un enfant de 13 ans.

Les sinusites à répétition sont rapportées dans 62 % des syndromes des cils immobiles, mais leur présence n'est pas discriminante car elles sont associées à 60 % des cas de DDB de toute origine^[134].

b) Les autres symptômes

D'autres symptômes sont variables en fonction de l'évolution.

- **La polypose naso-sinusienne**

La polypose naso-sinusienne présente chez environ 30 % des patients. Sa prévalence dans la dyskinésie ciliaire primitive est légèrement plus basse à celle rencontrée dans la mucoviscidose. La découverte de polypes naso-sinusiens chez l'enfant doit faire réaliser un test de la sueur. Les polypes naso-sinusiens correspondent à une hypertrophie pseudo-tumorale de la muqueuse, formés d'un important contingent œdémateux. Plusieurs facteurs sont impliqués dans leur survenue (facteurs génétiques, immunologiques, intolérance à l'acide acétyl-salicylique). Ils se voient dans plusieurs maladies inflammatoires naso-sinusiennes et sont l'expression non spécifique de la maladie muqueuse sous-jacente.

- L'otite séromuqueuse chronique

L'otite séreuse chronique est plus fréquente que les otites aiguës répétées. En effet, il est admis que la fréquence de l'otite séromuqueuse chronique, avec ses conséquences auditives, est augmentée dans la dyskinésie ciliaire primitive, alors que l'otite moyenne aiguë n'est pas plus fréquente. On retrouve fréquemment plusieurs antécédents de paracentèse et la persistance de ces otites malgré une adénoïdo-amygdalectomie. L'otite séromuqueuse chronique apparaît à un âge moyen de 7 ans. On constate, par la suite, une amélioration de la fonction de l'oreille moyenne avec l'âge^[193]. Ainsi, l'épithélium cilié de type respiratoire qui recouvre la trompe d'Eustache et la caisse du tympan est indispensable au drainage du mucus de l'oreille moyenne et ce d'autant plus que le sujet est jeune. Le rôle de pompe joué par l'activité musculaire de la trompe d'Eustache, peu développé chez l'enfant, semble être suffisant à l'épuration de l'oreille moyenne chez l'adulte atteint de dyskinésie ciliaire primitive, probablement du fait de la diminution de la fréquence des infections.

- La surdité de perception

La surdité de perception sans syndrome vestibulaire est due à une atteinte de l'oreille interne par lésion des cellules ciliées cochléaires et à une atteinte de l'oreille moyenne secondaire aux otites à répétition. Celle-ci doit être détectée précocement afin de diminuer son impact sur le développement psychomoteur de l'enfant.

- Une anosmie.

4) Atteinte des voies aériennes inférieures

L'atteinte broncho-pulmonaire conditionne le pronostic des patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive. La prévalence de la dyskinésie ciliaire primitive est estimée à 18 % parmi les enfants atteints d'infections des voies aériennes inférieures récurrentes et/ou chroniques^[13].

La symptomatologie dominante est celle d'une broncho-pneumopathie chronique associant une toux grasse chronique, productive, qui est constante et qui évolue par poussée, entraînant une expectoration séromuqueuse devenant mucopurulente, voire purulente, lors des épisodes de surinfection. La toux est le second mécanisme d'épuration des voies aériennes mis en jeu par l'organisme et est essentielle dans les dyskinésies ciliaires primitives.

La dyspnée, parfois sifflante, peut survenir chez le nourrisson lors d'une surinfection virale. Chez l'enfant plus grand, elle n'est souvent perçue que tardivement car il s'adapte à cette situation. Elle survient à l'effort puis au repos.

L'hippocratisme digital est beaucoup moins fréquent que dans la mucoviscidose et ne se voit qu'à un stade évolué de la maladie respiratoire, de même que la déformation thoracique.

L'auscultation pulmonaire peut mettre en évidence une diminution du murmure vésiculaire témoin d'un piégeage gazeux, des râles sous-crépitants évoquant une hypersécrétion au niveau des petites bronches, des ronchi traduisant un encombrement des gros troncs et des sibillances traduisant une obstruction.

Les broncho-pneumonies à répétition et les atelectasies sont également fréquentes au cours de l'évolution. D'autres complications peuvent émailler l'évolution : pneumothorax, hémoptysie.

L'évolution générale, rythmée par la répétition des épisodes infectieux bronchopulmonaire, peut se faire vers la dilatation des bronches et l'insuffisance respiratoire chronique.

La dilatation des bronches ou bronchectasie correspond à une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches moyennes (du 3^e au 8^e ordre) avec rupture de la charpente musculo-élastique et terminaison en cul-de-sac, s'accompagnant d'une oblitération définitive des petites bronches situées en aval^[46]. Elle se traduit cliniquement par une bronchorrhée chronique. Des anomalies associées sont constantes, mais d'importance variable : inflammation dans les territoires avoisinants et augmentation du réseau artériel systémique réalisant un aspect en « tête de méduse » des artéioles qui se drainent surtout à contre-courant du fait d'anastomoses artériopulmonaires. Cette hypervascularisation d'origine systémique peut être source d'hémoptysies parfois gravissimes.

Les dilatations des bronches se localisent préférentiellement aux lobes inférieurs, contrairement à celles observées dans la mucoviscidose, et peuvent être unilatérales ou bilatérales, localisées ou diffuses.

5) Les autres manifestations cliniques

a) Appareil cardiovasculaire

Les anomalies cardiaques dans la dyskinésie ciliaire primitive sont probablement sous-estimées^[53].

La présence d'un situs inversus totalis ne s'accompagne généralement pas de malformations cardio-vasculaires.

Des cas de transposition des gros vaisseaux ont été décrits. Par contre, une dextrocardie isolée est toujours associée à des malformations cardiaques plus ou moins sévères. On rencontre en effet des ventricules inversés, un ventricule unique, une sténose pulmonaire, des anomalies des valves atrio-ventriculaires, et des anomalies du retour veineux systémique et pulmonaire.

b) Appareil digestif

Un reflux gastro-oesophagien est souvent présent, favorisé par la distension thoracique. Il doit être systématiquement recherché et traité, afin d'éviter d'aggraver les lésions respiratoires.

Un certain nombre de pathologies œsophagiennes sévères a été mis en évidence chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive : atrésie de l'œsophage, fistules œso-trachéales, dysmotilités œsophagiennes sévères avec troubles de l'alimentation^[53]. Ces anomalies œsophagiennes seraient liées à la dyskinésie ciliaire primitive, leur pathogénie restant indéterminée.

Le situs inversus peut être associé à une atrésie biliaire et à des malformations spléniques^[16].

c) Appareil génital masculin

La stérilité, souvent associée aux autres signes de la maladie, est un des modes de révélation du syndrome de dyskinésie ciliaire primitive chez l'adulte, se présentant alors de façon isolée. 90 à 100 % des patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive sont stériles. La fréquence de la stérilité chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive est probablement moins importante, la plupart des études ayant été faites dans des centres spécialisés en stérilité. L'infertilité est due à une hypo- ou immotilité des spermatozoïdes, secondaire à une atteinte ultrastructurale de leurs flagelles, en général identique à celle observée au niveau des cils respiratoires. Le nombre de spermatozoïdes est normal au spermogramme ; on parle donc de stérilité par asthénospermie. En dehors de leur motilité diminuée, les spermatozoïdes sont potentiellement féconds.

Les voies spermatiques et notamment les épидидymes ne sont pas atteintes dans la dyskinésie ciliaire primitive, contrairement à la mucoviscidose.

D'autres anomalies des spermatozoïdes ont été mises en évidence comme une azoospermie^[135] et une immaturité des spermatozoïdes^[10].

Certains patients ayant un syndrome de Kartagener avec des anomalies ultrastructurales ciliaires typiques ont toutefois une motilité des spermatozoïdes normale et sont donc féconds^[10; 174]. De très discrètes anomalies morphologiques peuvent être retrouvées comme une hypertrophie ou une asymétrie de la gaine fibreuse du flagelle. Ainsi, Escudier et al.^[56] proposent d'examiner l'ultrastructure des cils bronchiques chez tout homme stérile en présence d'une anomalie de la gaine fibreuse du flagelle. Il pourrait s'agir, dans ces cas, d'une forme mineure de dyskinésie ciliaire primitive ne se manifestant que par une stérilité.

D'autres patients peuvent présenter des anomalies ultrastructurales au niveau des flagelles des spermatozoïdes et avoir des cils respiratoires normaux. Ainsi, le défaut génétique responsable d'un défaut dans l'une des protéines constitutives de l'axonème pourrait s'exprimer de façon différente dans les différents tissus de l'organisme du fait de l'hétérogénéité génétique. L'ultrastructure des cils et des flagelles serait codée aussi bien par des gènes identiques que par des gènes distincts^[56].

Toutes les anomalies ultrastructurales rencontrées au niveau des cils respiratoires peuvent se voir au niveau du flagelle du spermatozoïde. Mais des anomalies spécifiques au flagelle ont été décrites dans le syndrome de dyskinésie ciliaire primitive, comme une hyperplasie de la gaine fibreuse avec un diamètre flagellaire augmenté^[32]. La gaine fibreuse

n'est pas une structure commune avec le cil. L'hyperplasie de la gaine fibreuse est une pathologie propre des « annexes périaxonémaux ».

d) Appareil génital féminin

Les femmes présentent parfois une « hypofertilité ». En effet, le taux de fertilité normal est de 80 % dans la population générale alors qu'il est de 25 à 60 % chez les femmes atteintes du syndrome de dyskinésie ciliaire primitive.

Le transport de l'ovule et de l'œuf fécondé fait intervenir différents mécanismes. Le premier de ces mécanismes est représenté par les mouvements ciliaires qui sont stimulés par les prostaglandines. Les trompes sont revêtues d'un épithélium cilié et la densité ciliaire à la surface de cet épithélium diminue à mesure que l'on se rapproche de l'utérus. La direction du battement ciliaire se fait vers l'utérus. Ainsi, ce mécanisme semble être important pour la capture et la migration de l'ovule dans la partie distale des trompes. Ensuite, la progression de l'ovule est assurée par les mouvements péristaltiques de la paroi tubaire qui sont sous la dépendance des œstrogènes, de la progestérone et des prostaglandines. Enfin, le dernier mécanisme intervenant dans la progression de l'ovule, notamment près de l'isthme, est l'existence d'un flux liquidien et muqueux qui se fait de la cavité péritonéale en direction de la cavité utérine. Ces mécanismes sont intriqués et la défaillance de l'un d'eux peut être compensée par les autres.

L'incidence réelle de la dyskinésie ciliaire primitive sur la fécondité féminine n'est pas actuellement connue. On ne dispose que de très peu de données sur la fonction tubaire des patientes atteintes de dyskinésie ciliaire primitive. Il a été décrit un cas de stérilité associé à des anomalies ultrastructurales des cils endométriaux (transposition des microtubules périphériques vers le centre)^[127].

Il semble qu'il n'y a pas de risque plus élevé de grossesse extra-utérine.

e) Appareil neurologique

Un épithélium cilié tapisse le canal épendymaire et les ventricules latéraux. Le mouvement ciliaire interviendrait dans la circulation du LCR. En fait, chez l'homme, les cas décrits dans la littérature d'hydrocéphalie associée à une dyskinésie ciliaire primitive sont rares^[78 ; 150], contrairement à ce qui est décrit chez l'animal.

L'hydrocéphalie est constante chez le rat WIC-hyd mâle et se retrouve de façon variable chez le chien atteint de dyskinésie ciliaire primitive^[51].

Les patients se plaignent fréquemment de migraines chroniques, parfois très gênantes. On décrit également la présence de manifestations dépressives. Il est possible que le mauvais fonctionnement ciliaire soit impliqué dans ces manifestations cliniques, sans que l'on ait toutefois de preuves formelles.

E) ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES

1) Stéatose hépatique

Paolucci et al.^[142] ont décrit un cas de syndrome de dyskinésie ciliaire primitive associé à une stéatose hépatique. Il évoque l'hypothèse de l'existence d'un trouble des mouvements intracellulaires en relation avec les anomalies de la dynéine. Le transfert extracellulaire des lipoprotéines serait entravé par un dysfonctionnement des phénomènes d'exocytose qui sont sous la dépendance de l'appareil microtubulaire.

2) Syndrome d'Usher de type I

Le syndrome d'Usher de type I est une maladie génétique à transmission autosomique récessive associant une surdité de perception, des troubles vestibulaires et une rétinite pigmentaire responsable d'une altération progressive de la vision due à une destruction des bâtonnets avec une perte de la vision nocturne et un rétrécissement concentrique du champ visuel.

Bonneau et al.^[22] ont décrit l'existence d'un syndrome d'Usher de type I chez deux frères qui présentaient par ailleurs des bronchectasies et une immotilité ciliaire nasale. Il a émis l'hypothèse que le syndrome d'Usher de type I pourrait correspondre à une pathologie ciliaire primitive. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont, d'une part, qu'une rétinite pigmentaire a été décrite chez plusieurs patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive^[166; 194], et d'autre part, que les cellules sensorielles auditives et vestibulaires ainsi que les photorécepteurs rétiniens ont une origine commune avec les autres cellules ciliées de l'organisme.

3) Autres

D'autres associations ont été décrites mais celles-ci sont très rares :

- Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques ;
- Malformations spléniques, polysplénie^[142] ;
- Absence de veine cave inférieure, veine cave supérieure dupliquée ;
- Scolioses vertébrales ;
- Polyarthrite rhumatoïde : deux cas décrits dans la littérature^[20] ;
- Syndrome de Turner^[140] ;
- Syndrome de Laurence-Moon-Biedl ;
- Syndrome de Cockayne ;
- Anomalies rénales (rein en fer à cheval)^[10] ;
- Dysplasie ectodermique et anhydrotique ;
- Schizophrénie ;
- Epilepsie généralisée primitive^[179].

Tableau N°2

Principaux signes et symptômes rencontrés
dans la dyskinésie ciliaire primitive

| |
|--|
| Signes d'appel présents dès la naissance : <ul style="list-style-type: none">- Toux chronique productive- Otite- Sinusite |
| Symptômes respiratoires : <ul style="list-style-type: none">- Détresse respiratoire néonatale- Broncho-pneumonies- Atélectasies- Dilatation des bronches |
| Symptômes ORL : <ul style="list-style-type: none">- Rhinorrhée chronique- Sinusite maxillaire et éthmoïdale chronique- Aplasie ou hypoplasie des sinus frontaux- Faible pneumatisation des mastoïdes- Otite chronique séromuqueuse- Polypes nasaux |
| Autres : <ul style="list-style-type: none">- Situs inversus- Stérilité masculine- RGO- Migraines |

F) EVOLUTION

Le pronostic de la maladie est respiratoire.

Le pronostic de la dyskinésie ciliaire primitive comparé à celui de la mucoviscidose est meilleur. L'espérance de vie est normale, plus particulièrement si la maladie est peu sévère ou stable et si un traitement approprié est administré. La détérioration de la fonction respiratoire est lente et de nombreux patients jouissent de longues périodes de stabilité clinique.

1) En l'absence de traitement

Elle se fait inéluctablement vers la constitution de broncheectasies avec insuffisance respiratoire chronique, à la suite d'épisodes répétés de surinfection bronchique à prédominance hivernale puis d'une surinfection chronique favorisée par la stase des sécrétions. La dilatation des bronches peut se constituer très rapidement chez le jeune nourrisson.

Les germes de surinfection sont essentiellement *Haemophilus influenzae*, et moins souvent le *Streptococcus pneumoniae*, le *Staphylococcus aureus*, et le Streptocoque. Les surinfections à *Pseudomonas aeruginosa* non mucoïde sont beaucoup plus rares, contrairement à la mucoviscidose où l'on retrouve la variété mucoïde.

2) Sous traitement

Les lésions bronchiques peuvent être stabilisées et même prévenues. Il n'est pas exclu que le type des anomalies ciliaires influe sur la gravité de l'évolution (moindre gravité possible du syndrome d'hypermotilité), mais actuellement, aucun lien entre les différentes anomalies ultrastructurales et la sévérité de la maladie n'a pu être établi.

Kollberg et al.^[110] rapportent, à propos de 14 patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive, âgés de 25 à 45 ans, des valeurs moyennes de la CVF et du VEMS respectivement de 76 % et de 59 %.

Corkey et al.^[36] rapportent, à propos de 7 patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive, âgés de 12 à 25 ans, dont la fonction respiratoire a été évaluée au moins trois fois pendant une période de 4-14 ans, que la CVF est dans les limites de la normale et le VEMS inférieure à 80 %, les deux restant stables durant la période d'observation.

L'étude de Hellinckx et al.^[88] qui s'attache à évaluer la fonction respiratoire de 11 patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive d'âge moyen de 15 ans, montre la présence d'un syndrome obstructif associé un piégeage d'air, avec une capacité vitale de $75 \% \pm 20 \%$, un VEMS de $63 \% \pm 20 \%$ et un VR de $169 \% \pm 50 \%$, mais la capacité pulmonaire totale est normale. Le syndrome obstructif est partiellement réversible après l'administration de salbutamol avec une augmentation moyenne du VEMS de 13,2 % par rapport à la valeur de base, le salbutamol ne provoquant pas de diminution paradoxale du VEMS contrairement à ce qui est décrit parfois dans la mucoviscidose. L'évolution de la fonction respiratoire chez la majorité des patients est marquée par les fluctuations de la CV et du VEMS mais non par une détérioration progressive : la CV augmente de $8 \% \pm 20 \%$ et le VEMS reste stable (variation moyenne de $0,3 \% \pm 12 \%$) sur un suivi de 3 à 20 ans. Seulement deux patients, les plus âgés de la série, ont présenté une évolution défavorable, ayant soit une immunodéficience associée ou soit d'importants dégâts respiratoires au moment de la prise en charge thérapeutique. L'évolution favorable des autres patients confirme les résultats de l'étude longitudinale de Corkey et al.^[36].

Ces études soutiennent la théorie que les dégâts respiratoires sont dûs à la mauvaise prise en charge des infections broncho-pulmonaires récurrentes et pourraient être prévenus par des soins appropriés.

A l'âge adulte, la plupart des hommes ayant une dyskinésie ciliaire primitive ont également une stérilité par immotilité ou hypokinésie des spermatozoïdes. Mais il existe des cas dissociés de dyskinésie ciliaire primitive des bronches avec spermatozoïdes normaux fonctionnellement et ultrastructuralement.

G) BILAN DE LA MALADIE

La dyskinésie ciliaire primitive est une maladie génétique et les lésions qui la caractérisent répondent aux critères d'universalité et de permanence. Elles sont donc constantes dans le temps et dans l'espace, contrairement aux lésions secondaires qui sont focales et transitoires. Ainsi, trois conditions doivent être remplies avant que l'on puisse conclure en une maladie génétique : mettre en évidence une anomalie spécifique dans pratiquement la totalité des cils, retrouver cette même anomalie dans au moins un site différent, et retrouver cette même anomalie au niveau des cils à un moment différent dans le temps^[132].

Le diagnostic peut être évoqué dans quatre circonstances :

- Présence d'un situs inversus : dans environ 50 % des cas ;
- Présence de manifestations oto-rhino-sinusiennes chroniques ;
- Présence de manifestations broncho-pulmonaires chroniques ;
- Existence d'une notion familiale évoquant une maladie génétique et/ou congénitale.

Le diagnostic est pratiquement posé en leur association mais il doit s'appuyer sur un certain nombre d'examens complémentaires.

1) La radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire de face stricte, éventuellement complétée par un cliché de profil, est effectuée systématiquement devant tout problème respiratoire chez l'enfant. Le plus souvent, elle paraît normale mais un examen attentif découvre souvent des anomalies : une hyperclarté pulmonaire unilatérale avec une horizontalisation des côtes et un abaissement du diaphragme qui est aussi horizontalisé sont les témoins du piégeage gazeux, des opacités réticulaires en traînées hilo-diaphragmatique, un abaissement d'un hile lié à la rétraction du lobe malade, une fausse scissurite, images en « rosette ». Les dilatations des bronches donnent des images en « rails » ou en « anneaux » témoignant de l'inflammation péri-bronchique, parfois des bronchocèles avec plus ou moins d'impactions mucoïdes. Les images en « rosettes », dont l'importance était déjà signalée par Ameuille en 1923, correspondent à des petites zones claires, allongées dans le sens général des bronches, entourées d'un mince contour opaque, serrées les unes contre les autres, disposées en ligne à peine divergentes.

Plus rarement, elle peut mettre en évidence des opacités triangulaires sous-hilaires, paracardiaques, qui traduisent une rétraction du lobe inférieur due à une atelectasie, qui n'est pas toujours réversible. De telles images peuvent être retrouvées au niveau du lobe moyen. L'atteinte des autres lobes est beaucoup plus rare. Les atelectasies et l'emphysème traduisent des troubles ventilatoires sévères. Les images évocatrices de fibrose à type d'images fines réticulées, de densités linéaires, des images en « rayon de miel » sont plus difficilement individualisables. La radiographie pulmonaire révèle, enfin, un situs inversus. L'apex cardiaque est sur la ligne médioclaviculaire droite. L'arche aortique est à droite, le foie est localisé dans le cadran supérieur gauche de l'abdomen et la poche à air gastrique dans le cadran supérieur droit.

2) Examens complémentaires

a) Eliminer les principaux diagnostics différentiels

Le bilan à réaliser de façon quasi systématique devant toute broncho-pneumopathie chronique de l'enfant est le suivant :

- Test de la sueur : il est indispensable d'effectuer ce test en présence d'un tableau de broncho-pneumopathie chronique de l'enfant ;
- Dosage pondéral des immunoglobulines et des sous-classes des IgG ;
- Dosage de l' α 1 anti-trypsine ;
- Bilan allergologique : Tests cutanés allergiques, dosage des IgE totales et spécifiques ... ;
- pH-métrie œsophagienne et TOGD ;
- Phénotypage HLA (à la recherche d'une absence d'expression des molécules HLA de classe I).

b) La fibroscopie bronchique

La fibroscopie bronchique va permettre d'identifier l'anomalie ultrastructurale au niveau des cils respiratoires grâce aux prélèvements biopsiques multiples.

Certains auteurs proposent d'étudier initialement la clairance mucociliaire par le test à la saccharine ou l'exploration isotopique à l'albumine marquée au Tc^{99m} . Ces méthodes peu sensibles et spécifiques présentent comme intérêt, si elles sont répétées, d'affirmer ou non l'existence d'un trouble persistant de la clairance mucociliaire. D'autres auteurs proposent la mesure de la concentration de NO pour l'analyse de la clairance muco-ciliaire nasale des voies aériennes supérieures.

La bronchoscopie est l'examen fondamental : elle apprécie le degré d'inflammation muqueuse et d'hypersécrétion, l'aspect de ces sécrétions et leur origine ; leur prélèvement pour une étude cyto bactériologique est systématique. Elle vérifie l'absence ou la présence éventuelle d'un corps étranger méconnu, d'une sténose ou d'une tumeur bronchique. Elle permet les prélèvements nécessaires aux études ciliaires proprement dites.

Le diagnostic repose sur l'étude in vitro de l'activité fonctionnelle des cils à partir des prélèvements de cellules ciliées obtenus par brossage ou biopsie, bronchique ou nasal(e), à distance de tout épisode infectieux. La mise en évidence d'anomalies en microscopie optique fera compléter l'examen par l'étude de la fréquence du battement ciliaire en couplant au microscope un photomètre (étude microphoto-oscillographique).

L'étude ultrastructurale ciliaire en microscopie électronique sera discutée ensuite et permettra d'identifier l'anomalie ultrastructurale en cause et de préciser le pourcentage de cils atteints présentant la même anomalie.

Dans les cas difficiles, la culture des cellules épithéliales ciliées permet de distinguer les dyskinésies ciliaires primitives des dyskinésies ciliaires secondaires.

c) La tomодensitométrie thoracique

La tomодensitométrie thoracique réalisée en coupes très fines (de 1,5 mm) permet de porter le diagnostic de dilatation des bronches, en cas de radiologie thoracique normale, en comparant le calibre de chaque bronche à celui de l'artère homologue (supérieur à 1,5 fois le calibre de l'artère), de préciser les territoires intéressés, son type (cylindrique ou fusiforme, variqueux ou moniliforme, sacciforme ou kystique), l'importance des lésions bronchiques, la présence éventuelle d'impactions mucoïdes, et leur retentissement sur le parenchyme pulmonaire d'aval. Elle constitue l'examen de première intention dans la recherche et l'analyse des bronchectasies. Elle garde quelques limites dans le cas de bronchectasies discrètes ou périphériques.

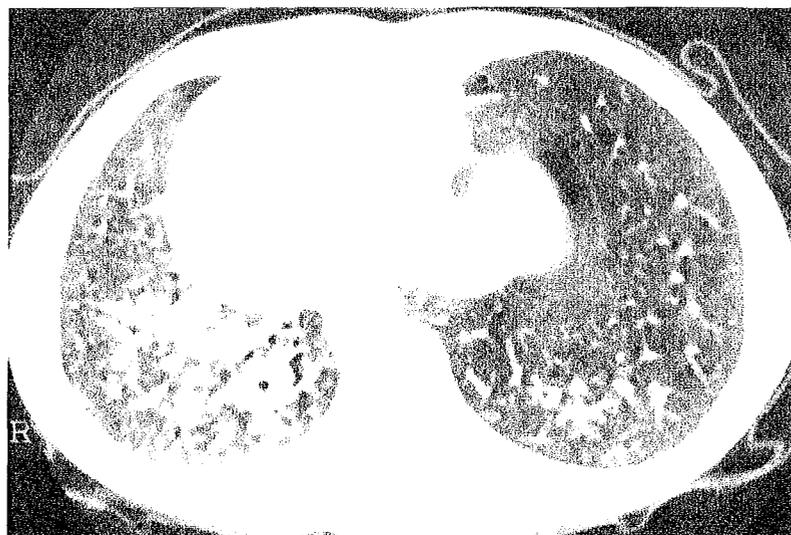


Photo N°6 : Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant, en plus du situs inversus, une dilatation des bronches prédominantes au lobe inférieur D, avec impactions mucoïdes.

d) Les gaz du sang

Le plus souvent normaux, la qualité de l'hématose dépend de l'ancienneté de la maladie et de l'état du malade au moment de l'examen : une dyskinésie ciliaire primitive évoluant depuis plusieurs années va entraîner une hypoxie permanente, aggravée au moment des poussées de surinfection bronchique. La surveillance des échanges gazeux repose sur les dosages de la PaO₂ et PaCO₂ sur sang capillaire artérialisé ou sang artériel. L'oxymétrie de pouls permet une étude plus systématique, précise et non agressive de la saturation en O₂ au repos, pendant le sommeil et à l'effort.

e) L'examen cyto-bactériologique des crachats

L'analyse microbiologique du mucus est indispensable à l'identification des épisodes de surinfection respiratoire et à l'adaptation du traitement anti-infectieux. L'expectoration est difficile à obtenir chez le petit enfant qui déglutit les sécrétions. Elle peut être extériorisée par les manœuvres de kinésithérapie (antépulsion pharyngobuccale) et recueillie par l'aspiration pharyngée.

f) L'exploration fonctionnelle respiratoire

Les explorations fonctionnelles respiratoires précisent le retentissement global sur la fonction respiratoire. Elles permettent de chiffrer un syndrome obstructif, restrictif ou mixte. Le premier signe est un syndrome obstructif au niveau des voies périphériques avec une augmentation des résistances pulmonaires et du volume gazeux piégé (augmentation du volume résiduel et de la capacité résiduelle fonctionnelle). Les débits expiratoires (volume expiratoire maximum seconde, ventilation maximale minute, DEM moyen et DEM 25-75) témoignent sur l'importance du syndrome obstructif et sur sa localisation aux bronches proximales et/ou distales. La diminution de la capacité vitale est en rapport avec l'importance des bronchectasies. Une chute des débits expiratoires, une réduction de tous les volumes témoignent d'un syndrome mixte marquant l'aggravation de la maladie. Les tests de réversibilité aux β_2 -sympathomimétiques et aux atropiniques permettent la mise en route et l'ajustement du traitement bronchodilatateur. Leur répétition est indispensable au suivi des patients et permet d'apprécier l'action du traitement médical.

g) L'examen oto-rhino-laryngologique

De grande importance, il recherche et éradique les foyers infectieux des voies aériennes supérieures qui jouent un rôle certain dans l'évolution de la maladie. Il s'appuie sur une série de radiographies des sinus de la face qui seront effectuées en fonction de l'âge de l'enfant, complétées si besoin d'un scanner des sinus. Il recherche également des signes de sinusite, une hypoplasie ou une agénésie des sinus frontaux, des polypes nasaux. Il effectuera enfin le brossage ou la biopsie nasale.

h) **La bronchographie** n'est plus réalisée du fait de l'arrêt de la commercialisation de l'Hytrast®.

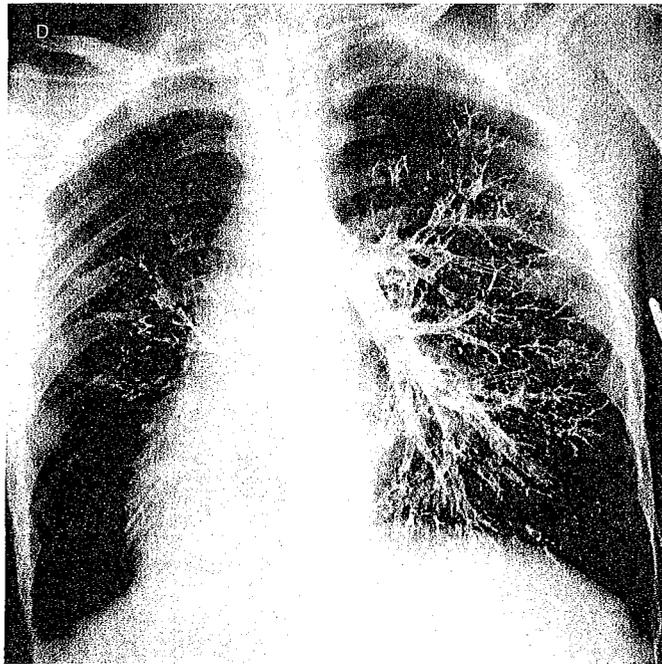


Photo N°7 : Bronchographie montrant une dilatation des bronches diffuse et irrégulière à G, moniliforme de la lobaire inférieure D.

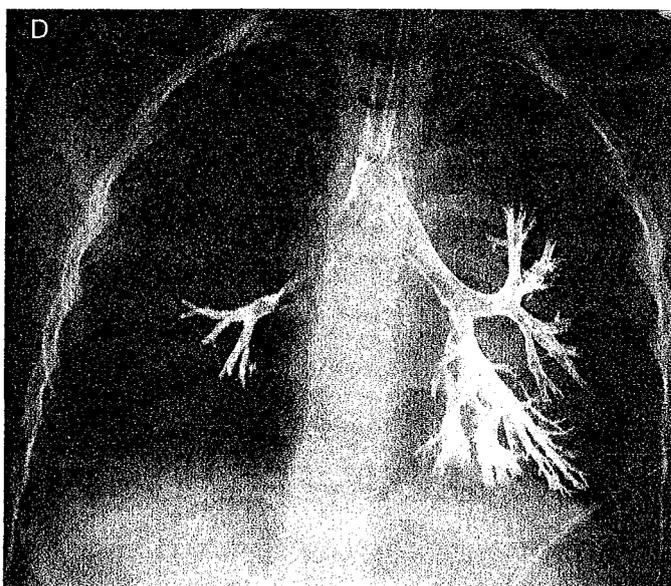


Photo N°8 : Bronchographie montrant une dilatation des bronches moniliforme de la pyramide basale G.

i) Bilan cardiologique

L'échographie cardiaque et ECG seront effectués dès le diagnostic posé et serviront de référence au suivi ultérieur, du fait du risque d'apparition au cours de l'évolution d'un retentissement cardiaque droit.

j) La scintigraphie pulmonaire

La scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation est réservée au bilan préopératoire.

k) L'étude de la fonction des polynucléaires

On sait que les structures microtubulaires s'étendant à partir des centrioles jouent un rôle dans la mobilité des polynucléaires, notamment dans l'orientation de leur déplacement et peut-être aussi dans leur capacité d'adhérence et leur pouvoir phagocytaire.

Des anomalies fonctionnelles des polynucléaires ont donc été recherchées chez les sujets présentant un syndrome d'immotilité ciliaire, ces anomalies pouvant contribuer à la sensibilité aux infections de ces malades.

Plusieurs auteurs ont constaté des troubles de la migration des polynucléaires^[191 ; 20 ; 142] : une migration courte et moins bien orientée après stimulation (étude in vitro) ou une migration plus tortueuse mais à vitesse conservée (étude in vitro en microcinématographie). Ces anomalies fonctionnelles pourraient correspondre à des anomalies ultrastructurales : diminution du nombre des microtubules péricentriolaires, ces anomalies n'étant pas constamment retrouvées. L'atteinte au cours des dyskinésies ciliaires primitives ne se limiterait donc pas aux cils, mais s'intégrerait dans une anomalie plus globale du cytosquelette.

De plus, on sait également qu'il existe une association entre la diminution du chimiotactisme et des anomalies de la fluidité membranaire. Kantar et al.^[100] suggère que ces deux anomalies sont associées dans les dyskinésies ciliaires primitives.

Il n'est donc pas établi que les sujets présentant une dyskinésie ciliaire primitive aient des anomalies fonctionnelles des polynucléaires ou en tout cas des anomalies importantes.

V)

LES ETUDES CILIAIRES

A) LES TECHNIQUES D'ETUDES CILIAIRES

Elles relèvent de laboratoires spécialisés.

Les différentes techniques d'analyse font appel à des prélèvements intéressant les cils bronchiques ou les cils nasaux. La ciliature est sensiblement la même tout au long de l'arbre respiratoire et plusieurs études ont montré qu'il n'y a pas de différences entre les cils nasaux, trachéaux et bronchiques en ce qui concerne leurs caractéristiques morphologiques et fonctionnelles. Il existe en général une homogénéité entre les lésions ciliaires nasales et bronchiques. Un seul cas a été publié dans la littérature retrouvant une absence isolée de cils nasaux avec des cils bronchiques normaux.

La bronchoscopie permet deux types de prélèvements ciliaires qui doivent être réalisés après désinfection antibiotique des bronches et à distance de toute infection virale : le *brossage bronchique* utile pour une étude fonctionnelle du battement ciliaire et une *biopsie bronchique* indispensable pour l'étude ultrastructurale.

1) Etudes fonctionnelles du battement ciliaire

L'étude de la fonction ciliaire fait appel à plusieurs techniques visant à mesurer in vitro l'activité des cils vibratiles maintenus en survie.

a) Etude stroboscopique

Déjà utilisée par Martius^[128] en 1884, la stroboscopie, aujourd'hui pratiquement abandonnée, a connu un essor important dans les années 50 avec l'avènement des appareils électroniques en remplacement des systèmes mécaniques.

Son principe consiste à estimer la fréquence du battement ciliaire d'une préparation soumise à des éclairs lumineux de très courte durée (inférieure à 20 µsec) et de forte intensité. La fréquence du battement pouvait être estimée quand l'immotilité ciliaire apparente était obtenue en faisant varier la fréquence des éclairs lumineux.

La validité de cette méthode a été remise en question du fait de nombreux problèmes. Elle nécessite une immobilité parfaite de la préparation qui n'est jamais obtenue. L'observation à l'œil nu d'une préparation éclairée à une fréquence inférieure au seuil de fusion de l'œil humain (18 Hz) est très fatigante, l'image n'étant pas continue. La fréquence du stroboscope à laquelle les cils paraissent immobiles correspond théoriquement à la fréquence du battement. Celle-ci peut être confondue avec l'une de ses harmoniques. Pour éviter cette confusion, un balayage systématique des fréquences est nécessaire.

Le mouvement ciliaire n'est pas un phénomène oscillatoire parfait, les phases de préparation et de propulsion n'ayant pas la même durée. De ce fait, le mouvement ciliaire ne correspond pas aux caractéristiques d'observation idéales de la stroboscopie. Ainsi, Chevance et al.^[33] ont conclu sur des études comparatives que les valeurs obtenues par la méthode stroboscopique étaient à peu près toutes fausses.

b) Etude microphoto-oscillographique ou étude photométrique sur le produit de brossage bronchique ou nasal

Dalhamn et Rylander^[37], en 1962, furent les premiers à mesurer de façon précise la fréquence du battement ciliaire à l'aide de cette méthode.

La méthode microphoto-oscillographique est applicable à des cellules isolées par brossage ou biopsie bronchique et est actuellement la méthode la plus fréquemment utilisée pour analyser de façon quantitative la fréquence du battement ciliaire.

Son principe consiste à étudier, à l'aide d'un faisceau de lumière froide qui vient se réfléchir à la surface de la muqueuse, les variations de la lumière transmise et modulée par une frange de cils. Ces variations de luminosité synchrones du battement ciliaire sont observées soit directement au microscope soit par l'intermédiaire d'une cellule photo-électrique, les variations étant traduites ainsi en un signal électrique qui est retranscrit sur un tracé oscillographique.

Plusieurs paramètres entrent en jeu dans l'interprétation des résultats. Le battement ciliaire doit être perpendiculaire à l'axe optique, après une bonne exposition du pôle apical cellulaire, sans superpositions ni débris. La taille de la surface de la muqueuse à examiner est également importante à considérer, une petite taille réduit le nombre de cils examinés, ayant l'avantage de rendre la bordure ciliaire plus homogène, mais le signal recueilli est faible, tandis qu'une surface plus importante augmente le nombre de cils examinés pouvant fausser

les résultats par perte du synchronisme. On peut, en outre, avec un grossissement de 400 fois, étudier les cellules de manière individuelle, et ainsi les variations intra- et intercellulaires de la fréquence du battement ciliaire.

Les signaux recueillis sont traités à l'aide d'un programme informatique et convertis en spectre de fréquence par une transformation de Fourier. Ce spectre peut également être décomposé en distribution gaussienne.

Cette technique permet de calculer exactement la fréquence du battement et d'avoir une idée de son synchronisme ou de son asynchronisme. Le résultat s'exprime en moyenne après de multiples mesures étant donné l'hétérogénéité possible d'un groupe cellulaire à l'autre.

Différents auteurs ont utilisé la microphoto-oscillographie *in vivo*, chez l'animal et chez l'homme, dont Reimer et al.^[163]. Cette méthode se heurte à de nombreux problèmes, elle demande notamment une immobilité parfaite, les activités cardiaques, respiratoires ou musculaires sont sources de distorsions. Elle se heurte également à la présence de biais induits par les anesthésiques. Les fréquences du battement ciliaire mesurées *in vivo* sont plus élevées que celles mesurées *in vitro*, probablement en raison des modifications des propriétés rhéologiques du mucus.

c) Etude microcinématographique à haute vitesse ou vidéo

Décrite pour la première fois par Gray^[76] et Proetz^[153] dans les années 30, cette méthode permet une étude qualitative précise du battement ciliaire et un calcul de sa fréquence exacte par ralentissement de la vitesse de déroulement du film enregistré. Cette technique longue est la seule qui apporte des éléments objectifs sur la qualité du battement ciliaire. Elle est considérée par certains comme une méthode de référence.

Le matériel nécessaire à l'enregistrement comprend une caméra à haute vitesse capable d'enregistrer un film à la vitesse de 100 à 200 images par seconde et un microscope à contraste de phase ayant un grossissement suffisant pour individualiser un cil précis.

Il existe deux méthodes pour déterminer la fréquence du battement ciliaire :

- Une méthode graphique : le film est projeté image par image. La méthode consiste à individualiser à l'écran un cil précis dans une position caractéristique et à compter le nombre d'images nécessaires pour que le cil retrouve cette même position. Le nombre d'images définit la durée du cycle ciliaire permettant, ainsi, de calculer la fréquence du battement ;
- Une méthode chronométrique : le film est projeté à une vitesse ralentie à 24 images par seconde, ce qui permet de suivre le mouvement d'un cil. On compte alors le nombre de cycles que décrit ce cil en un intervalle de temps donné (10 sec).

Les principaux inconvénients de cette technique sont :

- La source de lumière doit être suffisamment puissante pour éclairer un film dont le déroulement est très rapide ;
- Il faut placer un filtre à chaleur sur le trajet du faisceau ;
- La caméra doit être suffisamment distante du microscope pour éviter les problèmes de transmission des vibrations ;
- La mise au point doit être rapide afin d'éviter de garder les cellules prélevées trop longtemps ;
- Le coût élevé.

Actuellement, la microcinématographie traditionnelle a été remplacée par la microcinématographie vidéo. Les avantages de cette dernière par rapport à la méthode classique sont, d'une part, un coût moins élevé du fait de l'économie du film et du développement et, d'autre part, une analyse précise de toutes les composantes du battement ciliaire : fréquence, amplitude, direction, ainsi que la coordination du mouvement ciliaire et l'aspect de l'ondulation. C'est grâce à elle que différents types de dyskinésie ont été décrits.

d) Mesure de l'activité ciliaire à l'aide du laser

Lee et Verdugo^[114] ont été les premiers à étudier la fréquence du battement ciliaire à l'aide d'un laser, en 1976. Ils ont utilisé le rayonnement d'un laser à hélium dont les caractéristiques physiques étaient connues sur un prélèvement épithélial cilié en culture. Le recueil des informations fournies par le faisceau réfléchissant, converti en signal électrique par un photomultiplicateur, permettait ainsi la mesure de la fréquence du battement. La surface épithéliale mesurée ne fait que 15 µm de diamètre, correspondant à une population de 200 à 300 cils.

La validité de la méthode fut contrôlée par microcinématographie à haute vitesse. Sa très grande précision est le principal avantage mais la complexité de l'appareillage en limite l'utilisation. Il est possible qu'à l'avenir le laser puisse être utilisé *in vivo*.

e) Enregistrement du potentiel intracellulaire

Il est possible d'enregistrer le potentiel intracellulaire des cellules ciliées trachéales à l'aide de micro-électrodes. Les résultats ont mis en évidence la présence de variations périodiques du potentiel comparables à la fréquence du battement ciliaire. Les mesures simultanées du potentiel intracellulaire et de l'activité ciliaire par microphoto-oscillographie retrouvent une fréquence de l'activité ciliaire significativement plus basse que la fréquence intracellulaire. Les raisons de cette différence ne sont pas connues, la viscosité du mucus aurait une influence.

2) Mesure de la vitesse de transport du mucus

Les techniques de mesure de l'épuration du mucus des voies aériennes sont de pratique peu courante chez l'enfant, nécessitant de sa part une certaine coopération. Différentes méthodes permettent d'évaluer de manière indirecte la fonction de transport de l'appareil mucociliaire grâce au dépôt d'indicateurs appliqués sur la muqueuse respiratoire et dont on observe la progression. Ces méthodes permettent d'apprécier de façon globale le transport du mucus et la clairance muco-ciliaire *in vivo*, et non la fonction ciliaire proprement dite.

a) Mesure de la vitesse de transport du mucus par indicateurs colorés

Yates^[207] fut l'un des premiers, en 1924, à mesurer la vitesse de transport du mucus chez l'homme en mesurant le temps nécessaire à un indicateur coloré, le noir de fumée, pour parcourir une distance déterminée. Par la suite d'autres études furent effectuées avec de nombreux autres indicateurs colorés, comme l'encre de chine, le bleu de méthylène, la poudre d'aluminium, la poudre de quartz, des particules de charbon de bois etc... Mais des effets adverses ont été mis en évidence. Ainsi, le bleu de méthylène n'est transporté qu'après un délai nécessaire à sa dissolution dans la couche muqueuse. D'autres substances produisent une déshydratation du mucus au point d'application.

Les substances utilisées doivent répondre à un certain nombre de critères comme l'absence de réactivité chimique et d'effet osmotique, l'homogénéité de la taille et du poids des particules.

La vitesse de transport mesurée par cette méthode est de l'ordre de 5mm/min.

b) Mesure de la vitesse de transport du mucus des voies aériennes supérieures par le Test à la saccharine

Décrite en 1974 par Andersen^[6], cette méthode très simple d'appréciation de la vitesse du transport muco-ciliaire nasal consiste à déposer sur la muqueuse nasale une faible quantité de saccharine marquée au bleu de méthylène et à mesurer le temps écoulé entre le dépôt et l'apparition du goût sucré au niveau de l'oropharynx, en demandant au sujet d'avaler régulièrement. La mesure de la distance entre la pointe du nez et la paroi pharyngée postérieure, et le chronométrage du temps nécessaire à l'apparition du goût sucré, permettent de calculer la vitesse du transport muco-ciliaire. La validité du test peut être contrôlée visuellement par l'apparition de la coloration au niveau de l'oropharynx.

Le test à la saccharine est peu onéreux et facile à réaliser chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans, capable de rester assis tranquillement pendant plus d'une heure. Pour Greenstone^[77] et Perraudeau^[148], le test à la saccharine ne peut être réalisé que chez les enfants âgés de plus de 10 ans.

- *Modalités pratiques*

Le test est pratiqué avec de la poudre ou des cristaux de saccharinate de sodium ($C_7H_4NSO_3Na$), marqués, par exemple, par du bleu de méthylène. Le dépôt, effectué à l'aide d'un coton-tige ou d'une micropince de Hartman, se fait au niveau de la face médiane du cornet inférieur, à un centimètre en arrière de la tête de ce cornet (soit environ 5 cm à partir de la pointe du nez), en raison de la rareté des cils dans la partie antérieure du nez. On demande au patient de se moucher avant le début du test, puis de respirer calmement, sans renifler ni éternuer, tête légèrement fléchie vers l'avant, et d'avaler régulièrement toutes les 30 secondes pendant toute la durée du test qui est d'environ de 5 à 15 minutes. Canciani et al.^[28] recommandent de maintenir les narines obstruées pendant toute la durée du test, le patient respirant alors par la bouche.

Si, après 60 minutes, aucun goût de saccharine n'est perçu, une particule de saccharine est déposée sur la langue pour vérifier l'absence de troubles du goût.

- *Inconvénients*

Cette méthode fait appel à d'importants facteurs subjectifs. Pour diminuer les biais liés à ces facteurs, il est nécessaire d'effectuer au moins trois mesures avant de conclure en un ralentissement du transport muco-ciliaire nasal, en demandant au sujet de signaler tout changement de goût plutôt que l'apparition du goût sucré^[82], et de s'assurer de l'absence de troubles du goût.

Les cristaux de saccharine entraînent une irritation nasale parfois gênante pour le patient. Celle-ci pourrait être diminuée par l'utilisation d'une solution aqueuse de saccharine.

Tout éternuement, toux, reniflement ou congestion nasale perturbe l'interprétation des résultats.

Il est probable que la saccharine se dissout dans la couche muqueuse et ainsi que son transport reflète celui de la couche périciliaire au lieu de la phase gel.

- *Résultats*

Cette technique très simple fournit des résultats qui sont, pour certains, corrélés à ceux obtenus à partir de traceurs radioactifs^[155], et, pour d'autres, discordants avec ceux obtenus avec des particules de résine.

Des variations importantes de la vitesse du transport nasal mesurée par le test à la saccharine chez le sujet sain sont retrouvées, allant de 4 à 27 min. Les variations intraindividuelles sont moins importantes.

Tableau N°3 : Temps de transit nasal normal

| | |
|--------------------------|------------------|
| Yergin et al. (1978) | 6-7 min |
| Ginzel et Illum (1980) | 5-20 min |
| Sakakura et al. (1983) | 10-15 min |
| Brondeel et al. (1983) | 4-16 min ± 9,5 |
| Watanabe et Okuda (1984) | 6,5-23 min ± 4,2 |
| Ohi et al. (1984) | 13,5 min ± 1,1 |
| Amabile et al.(1984) | 15 min |
| Duchateau et al. (1985) | 12-15 min |
| Golhar (1986) | 5-20 min |
| Kleinschmidt (1995) | 10,4 min ± 4,2 |

D'après Deitmer^[42]

Tableau N°4 : Vitesse de déplacement normale

| | |
|------------------------|-----------------|
| Andersen et al. (1974) | 4,6 mm/min |
| Maurizi et al. (1984) | 4,6-12,3 mm/min |
| Holmberg et al. (1985) | 5,6-6 mm/min |

D'après Deitmer^[42]

La durée du test à la saccharine varie selon les auteurs de 11 min.^[208] à 60 min.^[77 ; 28].

On considère qu'il existe un ralentissement du transport muco-ciliaire nasal en l'absence de la perception d'un changement de goût au delà de 30 min.

Le test à la saccharine apprécie de façon globale le transport muco-ciliaire et un résultat pathologique ne permet pas de faire la distinction entre une anomalie ciliaire primitive et une anomalie de la constitution du mucus, ni de prédire l'existence d'une telle anomalie au niveau bronchique.

- *Test à la saccharine en tant que test de dépistage*

Le test à la saccharine est un moyen de dépistage relativement sensible mais non spécifique des pathologies muco-ciliaires, en particulier de la dyskinésie ciliaire primitive.

La validité du test à la saccharine comme test de dépistage a fait l'objet de plusieurs études. Dans celle de Canciani et al.^[28] portant sur 22 patients, le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive a été porté chez 13 d'entre eux à l'aide des critères ultrastructuraux. Parmi ces 13 patients, 10 avaient un temps de transit nasal supérieur à 60 min, et 3 un temps de transit compris entre 30 et 60 min. Greenstone et al.^[77] retrouvent un résultat positif chez 30 patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive, chez l'un d'entre eux au deuxième essai.

Cette technique a une valeur d'orientation, imposant de pousser les explorations par l'étude de l'activité des cellules ciliées nasales et bronchiques sur les prélèvements biopsiques, chez les enfants ayant une symptomalogie clinique évoquant une dyskinésie ciliaire primitive.

c) Mesure de la vitesse de transport du mucus des voies aériennes supérieures par méthode isotopique

La vitesse de transport muco-ciliaire peut être mesurée à l'aide de traceurs déposés sur la muqueuse nasale, la radioactivité étant détectée à l'aide de sondes externes.

- *Les modalités pratiques*

La mesure de la vitesse de transport du mucus par la méthode isotopique peut être réalisée chez le nouveau-né^[54]. La vitesse de transport muco-ciliaire est mesurée à l'aide de traceurs déposés sur la muqueuse nasale, détectés par des sondes externes. La durée de l'examen est de 15 à 20 minutes, avec une acquisition des images toutes les 30 ou 60 secondes, au cours duquel on demande au sujet de ne pas renifler ni de tousser et surtout de ne pas bouger (condition difficile à obtenir chez le jeune enfant). L'immobilité parfaite du patient au cours de l'examen constitue le principal problème technique de l'examen.

- Les marqueurs radioactifs

Les différents marqueurs radioactifs utilisés sont : Fluor¹⁸, Barium¹³³, Chrome⁵¹, Krypton⁸⁵, Technétium^{99m}, Iode¹³¹, ces deux derniers étant les marqueurs les plus fréquemment utilisés.

L'irradiation est très peu importante. La radioactivité déposée est de 1 μ Curie pour l'Iode¹³¹ et de 50-100 μ Curie pour le Technétium^{99m}[24]. Le Technétium^{99m} possède une demi-vie de 6 heures, contre 8 jours pour l'Iode¹³¹, et un rayonnement γ de plus faible énergie. Il est donc faiblement irradiant pour la muqueuse nasale. L'irradiation est estimée à 2 millirads, comparer aux 700 millirads délivrés lors d'un examen radiographique des sinus. Ainsi, il est recommandé d'utiliser le Technétium^{99m} plutôt que l'iode¹³¹, les images étant de meilleure qualité avec le Technétium^{99m} avec une irradiation comparable.

- Les substrats

Les isotopes radioactifs sont couplés à des substrats spécifiques, dont la taille et la qualité sont déterminées. Les différents substrats utilisés sont : solutions colloïdales, résines échangeuses d'ions, particules de polystyrène... Les substrats de petite taille sont utilisés en inhalation pour l'étude de la clairance trachéo-bronchique, alors que ceux de plus grande taille semblent adaptés à l'étude de la clairance nasale.

- Dépôt du traceur

Le traceur est déposé à 1 cm en arrière de la tête du cornet inférieur, sur le versant supérieur, à l'aide d'une microseringue équipée d'une tubulure légèrement incurvée à son extrémité lorsque le traceur est sous forme soluble.

• *Les résultats*

Les différentes études réalisées montrent des variations importantes des vitesses de transport nasal chez le sujet sain (de 0,5 à 24 mm/min). Par contre, la reproductibilité intra-individuelle semble bonne. Toskala et al.^[188] proposent les valeurs suivantes :

- Une vitesse de transport > 7 mm/min est le témoin d'une clairance muco-ciliaire nasale normale ;
- Une vitesse de transport comprise entre 3 et 6,9 mm/min, d'une clairance modérément diminuée ;
- Une vitesse de transport $< 2,9$ mm/min, d'une clairance fortement diminuée.

Il est à noter que le dépôt d'un traceur radioactif stimule légèrement le transport muco-ciliaire en augmentant la fréquence de battement ciliaire.

- *Autres analyses*

A l'aide d'images séquentielles, on peut visualiser la position du traceur selon une fréquence définie. Ceci permet de visualiser la migration et d'en apprécier les caractéristiques : migration en un seul bloc ou fragmentation du dépôt, trajet parcouru, direction de la migration.

Après traitement des images, d'autres paramètres sont étudiés :

- La trace : elle correspond à la sommation de toutes les images enregistrées pendant toute la durée de l'examen. Elle matérialise le trajet parcouru et permet de calculer le pourcentage d'activité ayant migré hors de la trace ;
- Les régions d'intérêt : la trace est divisée en plusieurs zones dont les coordonnées sont définies. Au niveau de chaque zone, on calcule la variation de l'activité en fonction du temps, ce qui renseigne sur la progression du traceur le long de la trace. On obtient ainsi des courbes à partir desquelles on calcule également les différentes vitesses.

- *Facteurs influençant la clairance nasale mesurée par la méthode isotopique*

La vitesse de déplacement n'est pas constante tout au long du trajet horizontal de la trace, avec des variations importantes, chez un même sujet, entre les différentes portions du trajet. Aucun profil constant n'a pu être établi. Les valeurs les plus constantes et les plus fiables sont retrouvées au niveau de la partie médiane du trajet horizontal de la trace^[24].

Les facteurs influençant la clairance muco-ciliaire ont été cités plus haut.

d) Mesure de la vitesse de transport du mucus des voies aériennes inférieures par méthode isotopique

La mesure de la vitesse de transport du mucus peut s'effectuer soit à l'aide :

- De traceurs radio-opaques comme des disques de Téflon[®] insufflés dans la trachée par le canal d'un fibroscope, la mesure de la vitesse de transport des particules étant effectuée à l'aide d'une caméra vidéoscopique couplée à un amplificateur. Cette technique est peu traumatisante et ne nécessite pas d'anesthésie générale ;

- De microsphères d'albumine marquées au Tc^{99m} et déposées par inhalation d'un aérosol au niveau de la muqueuse trachéale. Cette technique présente l'avantage de ne pas nécessiter l'introduction d'un fibroscope, elle élimine ainsi tout risque de stimulation secondaire de l'activité ciliaire.

3) Mesure de la clairance muco-ciliaire

La mesure de la clairance muco-ciliaire est en général réalisée après inhalation d'un aérosol radioactif qui se dépose le long de l'arbre trachéo-bronchique. La radioactivité est mesurée à l'aide de détecteurs externes.

L'aérosol est inhalé, après désobstruction des voies aériennes supérieures, par 10 inspirations lentes, à un volume courant élevé associé à une apnée postinspiratoire. Les débits et les volumes sont contrôlés et enregistrés par spirométrie. Ensuite, le patient se rince la bouche et s'allonge face à une γ -caméra en restant immobile, sans tousser ni éternuer. L'efficacité du système muco-ciliaire est évaluée par l'étude de la décroissance de la radioactivité. La clairance muco-ciliaire est exprimée en pourcentage de radioactivité résiduelle ou en pourcentage de radioactivité éliminée 1 heure, 2 heures et/ou 6 heures après l'inhalation de l'aérosol. On obtient ainsi une courbe de clairance pulmonaire totale qui se décompose en deux phases : une phase rapide qui correspond à la clairance par le système mucociliaire des particules déposées au niveau de l'épithélium cilié, et une phase lente qui correspond à la clairance alvéolaire dont sa soustraction est indispensable. L'analyse des courbes s'effectue également après correction de la décroissance naturelle du radioisotope.

A la fin de l'examen, le contrôle de l'efficacité de la toux permet de renseigner sur la capacité respective de l'activité ciliaire et de la toux à assurer l'épuration du mucus.

a) Les différents aérosols

Les différents aérosols utilisés pour l'analyse de la clairance mucociliaire sont : le polystyrène, le Téflon[®], l'oxyde de fer, l'amberlite, l'albumine, les hématies marquées. La plupart de ces aérosols ont un diamètre aérodynamique compris entre 4 et 8 μm .

b) Résultats

La clairance muco-ciliaire est considérée comme :

- Normale lorsque plus de 25 % de la radioactivité pulmonaire droite et gauche est éliminée ;
- Diminuée si la fraction éliminée est comprise entre 10 et 20 % ;
- Effondrée si elle est inférieure à 10 %.

c) Facteurs influençant les résultats

Le site de dépôt de l'aérosol est l'un des principaux facteurs susceptible d'entraîner des variations considérables des résultats. La clairance mucociliaire est différente selon que le dépôt d'aérosol est proximal ou distal, du fait de la variation de la vitesse du transport du mucus le long de l'arbre trachéobronchique. Les principaux mécanismes conditionnant la pénétration et le dépôt des aérosols dans les voies aériennes sont :

- L'impaction par inertie : ce mécanisme de déposition dépend de la taille et de la vitesse des particules inhalées. Les particules dont le diamètre aérodynamique est compris entre 5 et 10 μm se déposent par impaction au niveau des voies aériennes supérieures et des 5 à 6 premières générations bronchiques. L'impaction par inertie sera augmentée par l'obstruction bronchique et les débits inspiratoires élevés.
- L'interception : ce mécanisme dépend de la longueur des particules.
- La sédimentation par gravitation : elle dépend de la taille des particules, les particules dont le diamètre aérodynamique est compris entre 0,5 et 5 μm se déposent au niveau des voies aériennes distales par sédimentation. Ce mécanisme dépend également de la vitesse des particules et une apnée ou une respiration calme à basse fréquence favorise ce mode de déposition.
- La diffusion brownienne, qui concerne les particules de diamètre inférieur à 0,5 μm .

La taille et la densité des particules ainsi que la vitesse d'inhalation de celles-ci sont donc des paramètres à contrôler lors de la mesure de la clairance mucociliaire.

L'hygroscopie est à prendre en compte si le traceur utilisé est capable d'absorber l'eau.

4) Etude de l'activité ciliaire

L'étude de la fonction ciliaire fait appel à des techniques spécifiques visant à mesurer in vitro l'activité des cils vibratiles maintenus en survie ou à mettre en évidence des anomalies de l'ultrastructure ciliaire sur des cellules ciliées préalablement fixées. L'activité fonctionnelle des cils peut être étudiée in vitro à partir des prélèvements de cellules ciliées obtenus par brossage ou biopsie, bronchique ou nasal(e).

a) Le prélèvement

- *Brossage ou biopsie*

L'étude de la fonction ciliaire nécessite au préalable un prélèvement de cellules ciliées qui peut être effectué soit par brossage soit par biopsie de la muqueuse respiratoire.

La biopsie permet d'obtenir un prélèvement contenant de nombreuses cellules. Il est ainsi aisé d'étudier la synchronisation du battement ciliaire sur les différentes cellules adjacentes. Les désavantages de cette méthode sont la possibilité d'endommager le prélèvement, les difficultés rencontrées dans l'orientation de l'échantillon avant son inclusion et sa fixation, et le risque de tomber sur une zone de métaplasie squameuse lorsque le prélèvement est unique^[171]. De plus, le tissu extra-conjonctif peut interférer dans l'examen du prélèvement.

Le brossage permet d'obtenir de nombreuses cellules qui sont prélevées en des lieux différents de la muqueuse respiratoire grâce au mouvement de va et vient. Le rendement diagnostique est ainsi amélioré. La probabilité de traumatisme et donc de saignement est moindre avec le brossage, saignement qui peut interférer avec l'analyse du mouvement ciliaire. Le groupe cellulaire est moins homogène mais la synchronisation du battement des cellules ciliées adjacentes peut tout de même être appréciée.

L'étude effectuée par Friedman et al.^[65] suggère qu'il n'existe pas de différences significatives pour la diagnostic de la dyskinésie ciliaire primitive entre un prélèvement obtenu par brossage et un prélèvement obtenu par biopsie.

- *Le prélèvement nasal*

Le brossage nasal est fréquemment réalisé en pneumologie pédiatrique pour la mise en évidence des anomalies ciliaires primitives.

Ce brossage est effectué dans la partie postérieure du cornet moyen ou inférieur^[184], après mouchage ou aspiration douce des fosses nasales, et en dehors de tout épisode infectieux (en respectant un intervalle de 4 à 6 semaines après un épisode viral des voies aériennes supérieures).

Le prélèvement est en général superficiel, non hémorragique et peu douloureux. Une anesthésie locale peut être effectuée : il semble que la lidocaïne utilisée in vivo aux doses habituelles n'entraîne pas de variations de l'activité ciliaire^[170]. Ce geste peut être réalisé sans difficulté chez l'enfant voire le nouveau-né.

Néanmoins, le prélèvement nasal est souvent pauvre en cellules ciliées et, dans la mesure du possible, le brossage bronchique doit lui être préféré car il permet d'étudier un plus grand nombre de cellules ciliées.

- *Le prélèvement bronchique*

Le prélèvement bronchique, plus traumatisant que le brossage nasal, nécessite d'effectuer au préalable une bronchoscopie sous anesthésie locale, pharyngo-laryngée, ou générale. Il est réalisé également à distance de tout épisode infectieux.

Il est effectué dans les zones macroscopiquement saines, notamment en dehors des zones de métaplasie, et à plusieurs endroits différents, au moins 5 ou 6, de la muqueuse.

- *Les milieux de survie*

Le brossage de la muqueuse respiratoire (nasale ou bronchique) permet de recueillir des lambeaux d'épithélium contenant plusieurs centaines de cellules ciliées. Après le brossage, la brosse est immédiatement introduite dans un milieu de culture qui permet de maintenir l'activité ciliaire à l'état normal pendant plusieurs heures.

Les différents milieux utilisés sont : le sérum physiologique qui permet seulement une survie de 1 à 2 heures, l'eau de mer, le liquide de Ringer, le liquide de Eagle, la solution de Krebs-Henseleit, le milieu 199m enrichi en éléments nutritifs (vitamines, acides aminés) ...

Ces milieux de survie doivent être impérativement maintenus à une température constante comprise entre 33 et 37°C pendant toute la durée du transport et de l'examen.

On utilise des gouttes suspendues ou des chambres hématologiques pour les examens de courte durée, tandis que, pour les examens plus longs, il est nécessaire d'avoir recours à des chambres étanches pour éviter la dessiccation.

- *En pratique : prélèvements au niveau de plusieurs sites*

Une étude ultrastructurale complète devra intéresser plusieurs sites afin d'apprécier la dissémination des lésions : épithélium nasal, épithélium bronchique et/ou prélèvement de spermatozoïdes. Le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive repose sur la mise en évidence d'une anomalie spécifique prédominante, identique au niveau nasal et bronchique. D'après Verra et al.^[196] :

- On peut se contenter d'un prélèvement nasal lorsque l'anomalie prédominante est une absence des bras de dynéine et lorsqu'il existe un pourcentage élevé d'anomalies ;
- Par contre, le prélèvement bronchique est indiqué si les anomalies impliquent le complexe central ou si le pourcentage est peu élevé ;
- Si la biopsie nasale révèle un faible pourcentage d'anomalies hétérogènes, en l'absence d'antécédents la biopsie bronchique n'est pas nécessaire pour exclure le diagnostic de défaut congénital, par contre, en présence d'antécédents familiaux, un prélèvement nasal et bronchique est indiqué.

b) Etude en microscopie optique

L'étude en microscopie optique des cellules ciliées est un examen simple, rapide, effectué en routine, permettant d'apprécier la richesse du prélèvement en cellules ciliées et leur motilité. Il s'agit d'une appréciation globale s'adressant à l'ensemble du prélèvement.

- *Observation simple des cellules*

L'observation en microscopie optique est effectuée après une agitation vigoureuse de la préparation afin de mettre en suspension les cellules ciliées, puis une goutte du milieu de culture préalablement thermostatée à 37°C est déposée entre lame et lamelle.

Le premier examen est une étude de la viabilité des cellules ciliées à l'aide d'un colorant vital, le bleu de Trypan, permettant de quantifier le pourcentage de cellules vivantes (non colorées) et mortes (colorées en bleu).

L'examen direct en microscopie optique montre l'existence ou non de cellules ciliées, l'existence ou non d'un battement ciliaire ; il permet une étude qualitative du battement ciliaire et une évaluation du pourcentage de cellules ciliées vivantes dont le battement apparaît macroscopiquement normal. La fréquence, la coordination et l'amplitude du battement ciliaire peuvent être appréciées de façon semi-quantitative par un examinateur expérimenté.

L'examen en microscopie optique peut être complété, s'il apparaît anormal, par l'étude de la fréquence du battement ciliaire en couplant au microscope un photomètre (étude microphoto-oscillographique). Cette étude du battement ciliaire doit être effectuée sur un fragment d'épithélium prélevé depuis moins de deux heures.

- *Analyse histologique*

La microscopie optique permet également, après fixation et coloration, de préciser le type et la structure des différentes cellules présentes (cellules épithéliales, cellules caliciformes, cellules basales, autres...), la hauteur épithéliale, les glandes sous-muqueuses, l'existence d'une métaplasie et d'une dégénérescence épithéliale... On peut effectuer également des marquages immunohistochimiques.

c) Etude ultrastructurale ciliaire en microscopie électronique

L'étude en microscopie électronique du prélèvement biopsique fixé puis inclus est longue et difficile car elle doit porter sur un nombre suffisant de coupes ciliaires interprétables pour autoriser une extrapolation des constatations. Les anomalies ultrastructurales ciliaires peuvent varier selon le site de prélèvement mais également au sein d'un même groupe de cellules ciliées. De plus la mise en évidence, au niveau de quelques cils, d'anomalies de l'axonème ne s'accompagne pas nécessairement d'une diminution de l'épuration muco-ciliaire. Ainsi, la quantification en microscopie optique du pourcentage de cellules ciliées mobiles est une méthode fiable pour évaluer les anomalies ciliaires.

- *La fixation*

La fixation classique au glutaraldéhyde et osmium rend parfois difficile l'analyse de certaines structures de l'axonème, et notamment des bras de dynéine. Une technique de fixation relativement récente utilise un mélange d'acide tannique et de glutaraldéhyde avec post-fixation dans du tétraoxyde osmique. Sa densité électronique étant meilleure, les images obtenues sont plus nettes permettant une analyse fine de tous les composants du cytosquelette.

Une des caractéristiques de la fixation est qu'elle doit être rapide pour éviter les lésions ultrastructurales induites par la lyse cellulaire.

- *Analyse histologique*

Après inclusion et fixation du prélèvement, celui-ci bénéficie de coupes fines (4 μm) qui permettent de sélectionner les plages contenant des cils, puis de coupes ultrafines (0,05-0,5 μm) sur lesquelles s'effectuent l'analyse proprement dite. Les coupes doivent être aussi perpendiculaires que possible aux axes des cils et réalisées idéalement à mi-hauteur des cils. En effet, les bras de dynéine sont absents aux extrémités apicales et basales des cils, et les microtubules centraux s'arrêtent à environ 1 μm de la surface cellulaire. La partie apicale du cil est reconnue par un diamètre transversal plus petit (environ 0,15 μm). La partie basale est reconnue par la présence de microvillosités entre les cils.

La microscopie électronique permet de mettre en évidence les anomalies de l'ultrastructure et de l'orientation ciliaire. Le nombre de coupes ciliaires à examiner répondant aux critères cités doit être important afin de pouvoir préciser le pourcentage de cils intéressés par les anomalies ultrastructurales, pourcentage qui doit dépasser 30 % pour être considéré comme pathologique. En pratique, l'examen en microscopie électronique porte au moins sur 5 cils de 10 cellules différentes non adjacentes, soit au moins 50 cils au total^[25].

- *Limites de la microscopie électronique en tant que moyen diagnostique*

Dans le rapport d'une conférence de consensus sur la place de la microscopie électronique en tant que moyen diagnostique, Mierau et al.^[133] soulignent que, dans l'état actuel des connaissances et des techniques, la microscopie électronique n'est pas une technique adaptée pour établir le diagnostic de dyskinésie ciliaire. En effet, cette méthode, longue et coûteuse, nécessite des coupes parfaitement perpendiculaires au cil pour une analyse correcte de l'axonème. L'analyse des bras de dynéine est délicate, nécessitant de forts grossissements, pouvant ainsi entraîner des erreurs d'interprétation. Les anomalies ultrastructurales peuvent varier selon le niveau de prélèvement des cellules ciliées et peuvent être très hétérogènes au sein d'un même groupe de cellules ciliées. De plus, la microscopie électronique ne fournit pas de renseignements sur l'activité ciliaire et sur la clairance muco-ciliaire.

L'apport de la microscopie électronique dans la démarche diagnostique est peu important, mais elle est indispensable à la recherche et à la compréhension de la maladie. La découverte d'anomalies ultrastructurales n'est pas une condition nécessaire et suffisante au diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive.

La mise en évidence d'une dyskinésie ou d'une immotilité ciliaire, décisive pour le diagnostic, repose sur d'autres techniques. Or, en présence d'une dyskinésie ciliaire, on peut se retrouver en face de nombreuses anomalies du cytosquelette. Une immotilité ciliaire est fortement corrélée à une absence plus ou moins complète des bras de dynéine. La mise en évidence d'anomalies ultrastructurales permettra de conforter le diagnostic, mais en aucun cas, l'absence d'anomalies ne permettra de l'infirmier. En effet, des cas de syndrome de Kartagener complet et de dyskinésie ciliaire primitive sans situs inversus avec une ultrastructurale ciliaire normale ont été décrits^[35 ; 55 ; 90].

L'incidence d'anomalies ciliaires dans la population normale est estimée entre 5 et 9 % et chez les patients atteints de maladie respiratoire comme l'asthme d'environ 17 %^[164 ; 165].

L'anomalie la plus fréquente est le déficit en microtubule périphérique rencontré dans 7,8 % et le déficit en microtubule central retrouvé dans 2 %. L'incidence des cils composés est d'environ 3,1 %^[165].

5) Culture des cellules épithéliales ciliées

La culture des cellules épithéliales ciliées fut réalisée pour la première fois par Proetz et Pflingsten^[154] en 1936, à partir de l'épithélium endonasal de cobaye.

Pratiqué encore actuellement par peu de centres, la culture des cellules épithéliales est une technique d'analyse des anomalies ciliaires prometteuse, présentant de nombreux avantages. L'analyse cellulaire n'est plus limitée par le nombre de cellules ni par le temps nécessaire au maintien de l'activité ciliaire dans un milieu de culture, contrairement à celle effectuée sur les prélèvements in vivo. Elle permet de soustraire les cellules de l'influence du milieu extérieur et de l'influence de la composition du mucus sur l'activité ciliaire. Il est possible, ainsi, de faire la distinction entre les anomalies ciliaires primitives et les anomalies ciliaires secondaires. Les anomalies observées tant en microscopie électronique qu'en microscopie optique disparaissent après culture des cellules. Lorsque les cils retrouvent une fonction normale après culture, il s'agit de dyskinésie ciliaire secondaire. Par opposition, les dyskinésies ciliaires qui persistent après culture sont primitives.

L'étude de la rotation des cellules ciliées paraît être une exploration fiable pour effectuer la distinction entre les anomalies primitives et secondaires^[98]. Elle consiste à dissocier les cellules de l'épithélium dans un milieu de culture par un procédé enzymatique. Ces cellules isolées vont perdre leurs cils qui repousseront au bout de 6 semaines. Les battements des nouveaux cils sont bien coordonnés et entraînent un mouvement de rotation des cellules. S'il n'y a pas de rotation après la repousse ciliaire, le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive peut être porté. En revanche, si avant la perte de leurs cils les cellules ne tournaient pas mais tournent avec de nouveaux cils, il s'agit d'une dyskinésie ciliaire secondaire.

Egalement d'après Jorissen et al.^[98], la baisse du nombre de cellules et la diminution de la fréquence du battement ciliaire observées après quelques jours sur les cellules cultivées en couche monocellulaire pourraient être prévenues par une culture en suspension.

Gilain et al.^[72] ont montré dans une étude comparant l'activité ciliaire des cellules mises en culture d'un sujet ayant une dyskinésie ciliaire primitive et d'un sujet contrôle que la

fréquence du battement ciliaire est supérieure à celle du tissu natif, dans les deux cas. Cette différence est due au retrait des facteurs environnementaux et de l'influence exercée par le mucus. D'autre part, les fréquences moyennes mesurées sur les cellules provenant du sujet ayant une dyskinésie ciliaire primitive sont significativement plus basses que celles mesurées chez le sujet contrôle. De plus, la décomposition du spectre de fréquence en distribution gaussienne retrouve plusieurs pics de fréquence témoins de l'hétérogénéité du battement ciliaire, en comparaison au sujet contrôle qui ne présente qu'un pic de fréquence signant l'homogénéité du battement.

De Boeck et al. ont mis au point une méthode de culture pour étudier la ciliogénèse.

6) Mesure de la concentration en oxyde nitrique

L'oxyde nitrique (NO) est un radical libre gazeux synthétisé par les cellules épithéliales respiratoires à partir de la L-arginine qui est le substrat d'une enzyme, la NO-synthétase. La NO-synthétase existe au moins sous trois isoformes, deux étant exprimées de manière constitutionnelles (endothéliale et neuronale), une étant inductible (iNOS). La production endogène de NO provient des cellules épithéliales respiratoires, des macrophages alvéolaires, des neutrophiles et des mastocytes. La iNOS est exprimée dans plusieurs types de cellules en réponse aux cytokines inflammatoires, comme le TNF α (tumor necrosis factor α), l'IL-1 β (interleukine 1 β), l'INF γ (interféron γ), aux endotoxines ou aux anti-oxydants.

La détection du NO d'origine broncho-pulmonaire dans l'air expiré est effectuée à l'aide d'appareils de mesure utilisant le principe de la chimiluminescence. Chez les sujets sains, la majeure partie du NO recueilli dans l'air expiré provient des voies aériennes supérieures^[108], et ce d'autant qu'il existe une inflammation localisée à ce niveau. Il est probable qu'une petite partie provienne des petites voies aériennes ou des alvéoles^[47]. Le NO nasal produit par les micro-organismes commensaux est négligeable, ainsi le NO nasal n'est pas influencé par un traitement antibiotique^[122]. Dans l'asthme, il existe une augmentation de la quantité de NO formé dans les poumons^[104], suggérant l'implication de l'iNOS dans l'inflammation bronchique de la maladie asthmatique^[84]. Ainsi, il est proposé que la mesure du NO dans l'air expiré soit utilisée comme marqueur de l'inflammation bronchique^[14].

De nombreux arguments sont en faveur d'une relation étroite entre l'augmentation du NO dans l'air expiré et l'inflammation des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire. Un traitement glucocorticoïde inhalé réduit la production excessive de NO chez les patients asthmatiques^[67], en inhibant l'induction de iNOS au niveau des cellules épithéliales. L'augmentation de la concentration du NO dans l'air expiré n'est pas spécifique à l'asthme et se voit dans d'autres maladies comme la dilatation des bronches^[105].

Néanmoins, toutes les maladies inflammatoires des voies aériennes ne sont pas associées à une augmentation de la concentration du NO dans l'air expiré. Ainsi, dans la mucoviscidose, celle-ci est normale ou basse alors que la concentration de nitrate et de nitrotyrosine est augmentée dans l'expectoration. Le NO interagit avec l'anion superoxyde, qui est libéré par les polynucléaires neutrophiles, pour former le peroxyde de nitrite qui est très réactif et forme des protéines nitrosylées. L'étude de Jones et al.^[95] suggère que la concentration de NO dans l'air expiré des patients atteints de mucoviscidose ne reflète pas nécessairement la production de NO dans les voies aériennes inférieures.

Le NO a un rôle de stimulateur de la motilité ciliaire^[94] et dans la défense de l'hôte par ses propriétés antimicrobiennes^[58], mais aucune relation entre le taux de NO et la fréquence de battement ciliaire n'a pu être démontrée. Lindberg et al.^[118] ont montré l'importance physiologique du NO sur l'activité mucociliaire nasal chez l'homme, et ont mis en évidence une corrélation entre la diminution de la concentration du NO nasal et l'altération de la fonction mucociliaire dans les voies aériennes supérieures.

Chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive, la concentration de NO nasal ou expiré est très basse, ce qui pourrait être la conséquence de l'agénésie des sinus frontaux qui sont une source importante de NO, ou d'une relation entre l'anomalie ciliaire et la synthèse de NO. Des travaux récents auraient révélé la présence de NO-synthétase dans le corpuscule basal du cil, ce qui serait en faveur d'une relation entre le dysfonctionnement ciliaire et la production de NO^[206]. Lundberg et al.^[122] ont démontré, chez le sujet sain, que la variabilité du transport mucociliaire nasal est étroitement corrélée au taux de NO : le transport mucociliaire nasal est d'autant plus bas que le taux de NO est faible. En plus de ces résultats, Karadag et al.^[101] montrent que le taux de NO dans les voies aériennes supérieures mais également inférieures est significativement plus bas chez les sujets atteints de dyskinésie ciliaire primitive par rapport aux témoins en bonne santé. Ce taux n'est pas corrélé avec l'utilisation de corticoïdes ni avec la fonction respiratoire.

Dans le cadre du diagnostic différentiel, la mesure de la concentration de NO est intéressante car, en cas d'asthme instable ou de dilatation des bronches de cause inconnue, la concentration de NO expirée est augmentée ; si celle-ci est très basse l'hypothèse d'une dyskinésie ciliaire primitive doit être envisagée.

C'est pourquoi plusieurs auteurs proposent que la mesure de la concentration de NO fasse partie des analyses de la clairance muco-ciliaire nasale des voies aériennes supérieures, un taux normal de NO témoignant du fonctionnement correct de l'épithélium cilié.

Tableau N°5 : Pathologies associées à une modification de la concentration du NO dans l'air expiré.

| Augmentation de la concentration du NO expiré |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Maladies inflammatoires des voies aériennes <ul style="list-style-type: none"> - Asthme de l'adulte et de l'enfant - Dilatation des bronches - Infections virales - Rhinite allergique • Maladies inflammatoires du parenchyme pulmonaire <ul style="list-style-type: none"> - Alvéolite infectieuse - Sclérodémie systémique • Syndrome hépato-pulmonaire • Exercice physique / hyperventilation isocapnique |
| Diminution de la concentration du NO expiré |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme chronique • Dyskinésie ciliaire primitive • Mucoviscidose • Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) • Causes iatrogènes : corticoïdes, analogues de la L-arginine |

7) Marquage immunohistochimique par un anticorps anti-dynéine

Umeda et al.^[190] ont étudié le marquage immunohistochimique par un anticorps anti-dynéine (AD2) sur des coupes d'épithélium cilié humain et de rat, observées au microscope optique par immunofluorescence, en comparant les sujets normaux à des sujets ayant une dyskinésie ciliaire primitive. Il ressort de cette étude que ce marquage est présent chez les humains et les rats normaux, alors qu'il est absent chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive et chez les rats WIC-Hyd (modèle animal du syndrome de Kartagener). L'analyse en microscopie électronique des cils humains normaux a mis en évidence une fixation de l'anticorps anti-dynéine uniquement sur les bras externes de dynéine. Les bras externes des mammifères sont composés de deux chaînes lourdes (450 kDa), de trois chaînes de poids moléculaire intermédiaire (70-125 kDa), et de plusieurs chaînes légères (15-25 kDa). La protéine reconnue par l'anticorps anti-dynéine est une chaîne lourde.

A l'avenir, il est probable que cette technique entre dans l'arsenal des outils diagnostiques des dyskinésies ciliaires primitives en microscopie optique.

B) RESULTATS

Les anomalies ultrastructurales sont associées à des modifications importantes de la motilité ciliaire.

Toutefois, chez quelques rares patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive, il n'est pas observé de modifications ultrastructurales alors que la motilité est anormale.

Santamaria F et al.^[177] ont comparé les résultats de l'observation directe du mouvement ciliaire obtenus en microscopie optique à l'ultrastructure ciliaire appréciée par la microscopie électronique. La motilité ciliaire est significativement reliée à l'ultrastructure. Dans 83 % des cas, il existe une concordance entre la microscopie optique et la microscopie électronique. La sensibilité et la spécificité de la microscopie optique est de 92 % et 80 %, respectivement.

1) Résultats de l'étude fonctionnelle du battement ciliaire

Les différentes méthodes d'étude fonctionnelle du battement ciliaire fournissent des renseignements sur :

- La fréquence du battement ciliaire, en recherchant, dans le cadre des dyskinésies ciliaires primitives, une fréquence très abaissée, inférieure à 10 Hz, voire nulle.
- Le synchronisme du battement ciliaire : on distingue schématiquement trois types d'anomalies :
 1. Une hypomotilité, associée à un déficit des bras de dynéine ;
 2. Une hypermotilité : il a été décrit des cils ultrastructurellement normaux animés d'un battement très rapide mais très peu ample^[146] ;
 3. Un asynchronisme du battement ciliaire, associé à des anomalies microtubulaires.

Le coefficient de variation de la fréquence du battement ciliaire est défini par le rapport déviation standard / fréquence du battement ciliaire, exprimé en pourcentage. Le coefficient de variation est normalement inférieur à 5 %.

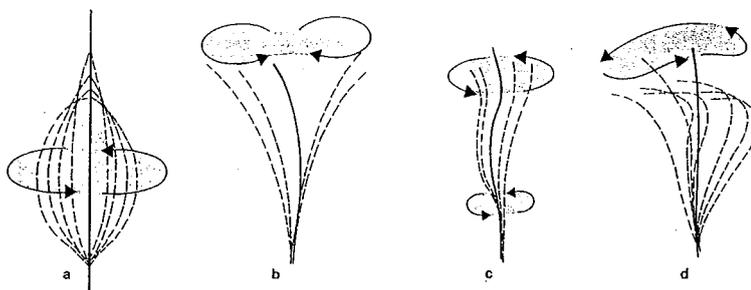
2) Résultats de l'étude en microscopie optique

Elle montre typiquement une immotilité ciliaire totale.

On y rattache les anomalies qualitatives du battement ciliaire, anomalies du mouvement et de la coordination ciliaire, le rendant inefficace. Ces anomalies qualitatives ont fait naître le concept de dyskinésie ciliaire ; on distingue les dyskinésies ciliaires pendulaires, rotatoires (rotatoire, rotatoire biphasique ou en vague), vibratoires.

Figure N°12 : Anomalies qualitatives du battement ciliaire (d'après Salomon^[173]).

- (a) : Dyskinésie ciliaire rotatoire (absence des bras de dynéine)
- (b) : Dyskinésie ciliaire vibratoire (absence des bras de dynéine)
- (c) : Dyskinésie ciliaire rotatoire biphasique (absence de ponts radiaires)
- (d) : Dyskinésie ciliaire rotatoire en vague (absence des microtubules centraux)



3) Résultats de l'étude ultrastructurale

Il est essentiel d'apprécier la dissémination des lésions sur l'ensemble des prélèvements qui, idéalement, seront effectués dans plusieurs sites. L'étude ultrastructurale doit être effectuée sur au moins 50 cils dont la coupe répond aux critères précédemment cités et l'anomalie doit être présente dans au moins 30 % des cils pour être retenue.

Elle montre des anomalies très variées intéressant les différentes parties constitutives de l'axonème. L'anomalie la première décrite et la plus commune identifiée est l'absence des bras de dynéine, ne permettant plus au cil d'utiliser l'ATP, substrat énergétique indispensable au battement ciliaire. Ce défaut se rencontre dans 80 % des dyskinésies ciliaires primitives^[185]. Chez les patients ayant une absence des bras de dynéine, plus de 95 % des cils sont touchés, tandis que le pourcentage de cils anormaux chez les patients ayant une absence des ponts radiaires ou une transposition microtubulaire est, respectivement, de 72,5 % et 31,4 %^[165].

a) Anomalies des structures de connexion

- Absence des bras de dynéine interne ou externe, totale ou partielle, isolée ou associée ;
- Bras de dynéine anormalement courts ;
- Absence des bras internes de dynéine avec ou sans absence des ponts radiaires, des microtubules centraux, ou des liens de nexine ;
- Absence des ponts radiaires qui entraîne une excentration des microtubules centraux : cette anomalie fut décrite pour la première fois par Sturgess et al.^[183] chez trois frères ayant une asthénospermie et une broncho-pneumopathie chronique ;
- Absence des têtes des ponts radiaires et des gaines centrales ;
- Absence des liens de nexine.

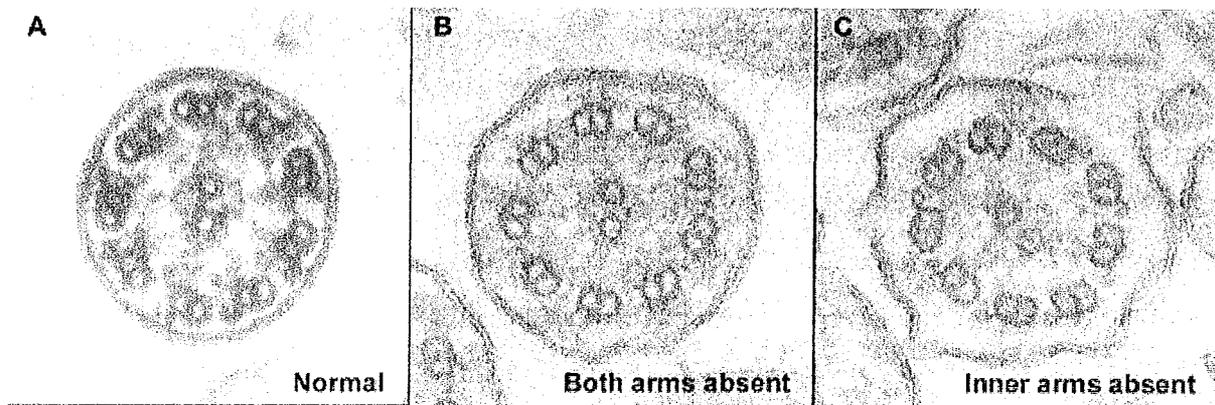


Photo N°9 : Anomalies de l'ultrastructure ciliaire

- (A) : Architecture ciliaire normale
- (B) : Absence complète des bras de dynéine
- (C) : Absence des bras internes de dynéine

b) Anomalies des microtubules

- *Anomalies de nombre*

Les anomalies du nombre de microtubules peuvent toucher les doublets périphériques et/ou le doublet central, ces anomalies pouvant être diversement associées. A l'extrême, on peut rencontrer une absence totale de microtubules^[9]. Les anomalies des microtubules périphériques observées, qui sont plus fréquentes que celles des microtubules centraux, sont : l'existence de doublets surnuméraires ; l'existence d'un microtubule supplémentaire formant un triplet périphérique ; l'absence d'un des deux microtubules du doublet ; l'absence de doublets périphériques. En ce qui concerne le doublet central, la microscopie électronique peut mettre en évidence : l'absence d'un ou des deux microtubules centraux ; l'existence d'un microtubule supplémentaire formant un triplet central ; l'existence d'un doublet central surnuméraire.

- *Anomalies de structure*

Les anomalies de structures peuvent entraîner la présence d'un microtubule périphérique B incomplet, le doublet apparaissant sur une coupe transversale en forme de « 6 » ou de « 9 ». Selon Carson et al.^[30] cette anomalie serait de nature secondaire.

On peut rencontrer également des microtubules centraux incomplets en forme de « C », une transposition d'un doublet périphérique vers le centre^[183] souvent associée à une absence de microtubules centraux, une absence des gaines centrales^[3], associée à une absence d'un ou des deux microtubules centraux, ou une excentration du doublet central. Torikata a décrit des microtubules renfermant un nombre anormal de protofilaments (17 protofilaments au lieu de 13). Récemment, Kovesi et al.^[111] ont mis en évidence un cas de dyskinésie ciliaire primitive, chez un enfant atteint du syndrome de Down, associé à une absence partielle de la paroi du microtubule A de certains doublets périphériques.

- *Absence de toutes les structures axonémales*, la membrane ciliaire étant respectée
- *Aplasia ciliaire*

Décrite pour la première fois par Fonzi^[61], l'aplasie ciliaire correspond à l'absence totale de cils au niveau des cellules épithéliales respiratoires, qui possèdent par ailleurs toutes les autres caractéristiques ultrastructurales normales. Contrairement aux aplasies ciliaires primitives, on retrouve dans les aplasies ciliaires secondaires quelques cils à la surface apicale des cellules épithéliales et la culture cellulaire permet aux cellules de retrouver un nombre normal de cils ayant une ultrastructure et des battements normaux. Les corpuscules basaux, absents dans les aplasies primitives même après culture, sont retrouvés en nombre normal dans les aplasies ciliaires secondaires^[39].

- *Désorientation ciliaire*

La désorientation ciliaire a été récemment décrite comme une variante possible de la dyskinésie ciliaire primitive. En 1980, Herzon et Murphy^[90] rapportent chez plusieurs enfants atteints du syndrome de Kartagener l'existence de cils ayant une ultrastructure normale, impliquant que la présence du syndrome clinique n'est pas nécessairement associée à des anomalies ciliaires ou que les anomalies fonctionnelles ciliaires peuvent survenir en l'absence de défauts ultrastructuraux. Greenstone et al.^[79] décrivent deux cas de dyskinésie ciliaire, avec sur la plan clinique sinusites, broncheectasies et pour l'un d'eux situs inversus, avec des cils normaux sur le plan ultrastructural. La mesure de l'orientation ciliaire a été développée par Rautiainen et al.^[160].

La structure ciliaire est habituellement normale, la fréquence du battement ciliaire est normale ou légèrement diminuée mais il manque d'efficacité la direction du battement n'est plus orientée. Il pourrait s'agir d'une anomalie d'origine génétique du corpuscule basal du cil ou de son mécanisme d'ancrage qui lui assure une orientation normale. La mesure se fait sur l'image obtenue en microscopie électronique en traçant des lignes passant par l'axe des cils (l'axe du battement ciliaire est perpendiculaire à la ligne reliant les deux microtubules centraux), de la base à l'apex et sur plusieurs cils d'une même cellule.

Normalement, tous les cils sont orientés dans la même direction : les lignes sont grossièrement parallèles et forment un angle similaire par rapport à la verticale. L'écart type admis pour cet angle est de 10 à 15 %. Une déviation plus importante, supérieure à 20-25 %, ou une répartition aléatoire des directions de battement est considérée comme pathologique. Dans certains cas de dyskinésie ciliaire primitive, ce sont les seules anomalies retrouvées^[162]. Pour confirmer la nature primitive de la désorientation ciliaire, une deuxième analyse doit être effectuée après un traitement anti-inflammatoire et anti-infectieux.

Photo N°4 : Désorientation ciliaire vue en microscopie électronique

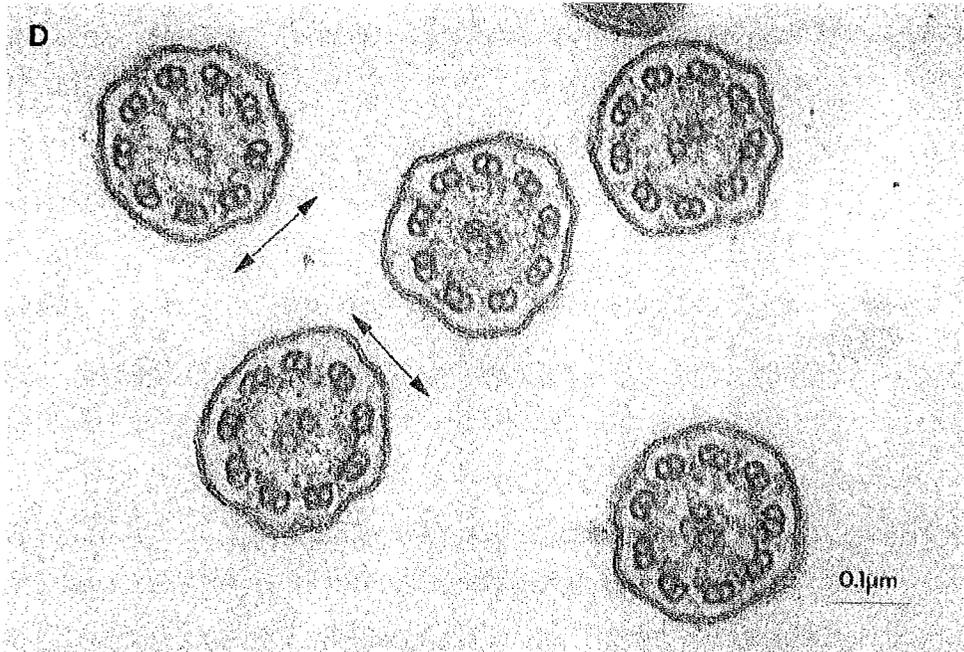
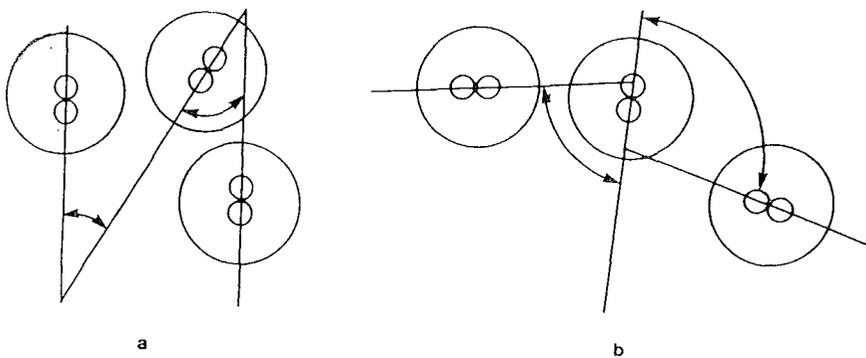


Figure N°13 : Coupes transversales de cils vibratiles montrant schématiquement l'orientation ciliaire normale et anormale
(a) : Angle normal compris entre 0 et 20°
(b) : Angle anormal, supérieur à 25° (désorientation ciliaire)



- *Cils composés ou mégacils*

Cette anomalie est caractérisée par la présence de plusieurs structures axonémales au sein d'une même matrice de certains cils, dont le stade préliminaire étant la fusion de plusieurs cils à leur pointe. On distingue deux types de cils composés : le type adhésif où la quantité de la matrice cytoplasmique est normale, et le type protrusif où il existe une quantité excessive de la matrice.

- *Cils intracytoplasmiques*

- *Taille excessive des cils*

La taille excessive des cils (plus du double de la normale) est incompatible avec un battement efficace et ce malgré une ultrastructure normale (seule une densité ciliaire augmentée est aussi retrouvée), responsable de bronchectasies^[138]. Les anomalies de la taille des cils sont mises en évidence sur des coupes longitudinales, ainsi leur fréquence est probablement sous-estimée.

A l'inverse, des cils anormalement courts (d'une longueur moyenne de 2,5 µm) ont été décrits par Rautiainen et al.^[161] chez un patient ne présentant pas un tableau clinique de dyskinésie ciliaire primitive, mais ayant un temps de transit nasal nettement altéré.

- *Courbure de la pointe des cils en forme de crosse de Hockey*^[19].
- *Anomalie des corpuscules basaux* : anomalies de type hémicentriole, anomalies des structures associées.
- *Anomalies de la membrane ciliaire* ou « *nodules ciliaires* », correspondant à des projections anormales de la membrane en forme de hernies. Ces nodules ciliaires sont associés à un excès de matrice et sont souvent de nature secondaire à une irradiation ou à une agression physique comme la chaleur.

4) Anomalies primitives ou secondaires

La discussion s'ouvre au stade de l'interprétation des résultats des études ciliaires : les lésions sont-elles primitives (ou anomalies congénitales des cils), alors non réversibles et associées à un déficit sévère de l'activité ciliaire, ou secondaires (ou anomalies acquises des cils), alors réversibles et pouvant porter sur le nombre de cellules ciliées ou sur la structure des cils ?

Les anomalies acquises sont beaucoup plus fréquentes que les anomalies primitives.

Un certain nombre d'anomalies ciliaires secondaires à des agressions muqueuses infectieuses ou chimiques sont bien admises. Les anomalies ultrastructurales retrouvées dans les dyskinésies ciliaires secondaires sont le plus souvent des anomalies microtubulaires plutôt qu'une absence des bras de dynéine. On peut également rencontrer la présence de cils composés, d'internalisation des cils dans le corps cellulaire, de dégénérescence squameuse ou malpighienne de l'épithélium cilié avec une véritable aplasie ciliaire, cette dernière étant plus fréquemment une anomalie secondaire. Ces anomalies secondaires sont différentes d'une cellule à l'autre et d'un cil à l'autre pour une même cellule. Les différences fondamentales avec les anomalies ciliaires primitives sont leur caractère transitoire, leur inhomogénéité et le fait qu'elles s'associent à des lésions histologiques de l'épithélium respiratoire.

D'où l'importance du calcul du pourcentage des cils atteints (et d'un nombre de coupes étudiées suffisamment important), dans la mesure où les anomalies du complexe axonémal secondaires intéressent rarement plus de 20 % des cils étudiés (5 à 25,4 % en cas d'infection virale aiguë selon le virus) par opposition aux anomalies primitives où les anomalies ultrastructurales intéressent généralement plus de 30 % des cils, et l'importance de l'étude de corrélation entre les résultats ultrastructuraux et fonctionnels.

a) Anomalies primitives

Les anomalies ultrastructurales considérées comme spécifiques de la dyskinésie ciliaire primitive sont liées à des mutations génétiques. De nombreuses recherches ont été effectuées dans le but d'identifier le type d'anomalies ultrastructurales que l'on peut considérer comme primitives. Il s'agit de :

- L'absence des bras internes et/ou externes de dynéine, ou des bras de dynéine anormalement courts : anomalie primitive la plus fréquente, la prévalence dans la dyskinésie ciliaire primitive étant de 80 % ;
- L'absence d'un ou des deux microtubules centraux, ou transposition d'un doublet périphérique vers le centre : la prévalence dans la dyskinésie ciliaire primitive est d'environ 10 % ;
- L'absence de pont radiaire ou de la tête du pont radiaire : la prévalence dans la dyskinésie ciliaire primitive est d'environ 6 % ;
- La désorientation ciliaire, l'absence de toute la structure axonémale et la déficience des structures basales pour certains^[13].

Ces anomalies primitives se traduisent par des désordres variables de l'activité fonctionnelle, pouvant correspondre soit à une immotilité complète, soit plus fréquemment à une diminution de la fréquence associée à des anomalies du mouvement et de la coordination du battement ciliaire.

b) Anomalies secondaires

La présence de cils composés est reconnue comme étant spécifique de lésions secondaires^[124]. Toutefois, des cils composés peuvent se voir dans la dyskinésie ciliaire primitive, mais uniquement en cas d'infections concomitantes.

c) Anomalies non spécifiques

Toutes les autres anomalies témoignent d'une dyskinésie ciliaire sans préjuger de son caractère primitif ou secondaire. Ces anomalies pourraient correspondre à des phénomènes de régénération.

- Anomalies numériques de l'axonème : absence d'un ou deux microtubules centraux avec reliquats de la gaine centrale, défaut ou excès de microtubules périphériques, existence de doublets surnuméraires dans plus de 10 % des cils, aplasie ciliaire ;

- Anomalies de structure de l'axonème : axonème incomplet ou doublets périphériques transloqués...
- Microtubules discontinues ;
- Désorientation des paires centrales ;
- Anomalies des corpuscules basaux ;
- Cils intracytoplasmiques.

Ces anomalies non spécifiques se rencontrent dans diverses pathologies respiratoires comme la bronchite chronique ou la mucoviscidose, mais également chez le sujet sain avec, dans ce cas, un pourcentage inférieur à 5-10 %.

Tableau N°6 : Anomalies de l'ultrastructure ciliaire (d'après Meeks et Bush^[132]).

| Anomalies ultrastructurales primitives | Anomalies ultrastructurales secondaires |
|---|--|
| Bras de dynéine Absence ou réduction des bras internes et externes de dynéine Absence ou réduction des bras internes de dynéine Absence ou réduction des bras externes de dynéine Ponts radiaires Absence des ponts radiaires/absence des bras internes de dynéine Microtubules Absence du doublet central avec transposition d'un doublet périphérique vers le centre Défaut de microtubule périphérique Aplasie ciliaire complète Désorientation ciliaire | Cils composés Défauts microtubulaires |

5) Relations anomalies ultrastructurales/fonction ciliaire

a) Corrélation avec la clairance muco-ciliaire

Dans la plupart des anomalies observées, la clairance muco-ciliaire est altérée, et ce quels que soient les troubles de la motilité associés à ces anomalies : or ceux-ci varient du simple asynchronisme à l'immotilité vraie en passant par des dyskinésies variées. Une corrélation entre la sévérité des signes cliniques et la prévalence des anomalies ultrastructurales n'est pas clairement établie.

Deux autres éléments doivent être pris en compte dans l'interprétation des troubles de la motilité observés :

- La désorientation ciliaire : les cils battant dans des plans aléatoires, des collisions survenant entre eux altèrent la qualité du battement, d'où une dyskinésie ;
- Le pourcentage de cils atteints de l'anomalie : les troubles de la motilité ne deviennent conséquent que pour un pourcentage donné de cils atteints.

La seule anomalie ultrastructurale pour laquelle un lien a été établi est l'absence de bras de dynéine : la perte des bras de dynéine entraîne un trouble de la motilité ciliaire, le nombre de bras de dynéine retrouvés étant corrélé à la fonction.. Rutland^[172] a mis en évidence chez les sujets atteints du syndrome de Kartagener une corrélation étroite entre la diminution de la fréquence de battement ciliaire et le nombre d'anomalies ultrastructurales présentes : une fréquence < 10 Hz est associée à une absence de plus de 50 % des bras de dynéine.

b) Corrélation avec la motilité ciliaire

Des corrélations entre des anomalies ultrastructurales et des mouvements ciliaires anormaux ont pu être établies. Il est à noter que les anomalies ultrastructurales ne sont pas retrouvées dans tous les cils. Il est donc nécessaire de quantifier ces anomalies. On estime que, à partir de 20-50 % des cils touchés, les anomalies ultrastructurales sont responsables d'une dyskinésie.

- L'absence complète des bras de dynéine entraîne fréquemment une immotilité ciliaire vraie ;
- L'absence des bras de dynéine externe est associée à une diminution de la fréquence ou à un asynchronisme du battement ciliaire ;
- L'absence des ponts radiaires est responsable d'une dyskinésie rotatoire biphasique, d'un asynchronisme du battement ciliaire ou d'une immotilité vraie si plus de 70 % des cils sont atteints ;
- En l'absence des microtubules centraux, la motilité est normale si moins de 50 % des cils sont atteints. Dans le cas contraire, la motilité est très diminuée ou il existe une dyskinésie rotatoire en vague ;
- La désorientation ciliaire et la présence de microtubules surnuméraires sont associées à un asynchronisme du battement ciliaire ;
- Il n'y a pas d'anomalies ultrastructurales retrouvées en présence de mouvements vibratoires à haute fréquence.

Tableau N°7 : Relation anomalies ultrastructurales/motilité ciliaire (d'après Salomon^[173]).

| Anomalie ultrastructurale | Motilité ciliaire | Clairance mucociliaire |
|--------------------------------------|--|-------------------------------|
| Absence des 2 bras de dynéine | Immotilité vraie ou dyskinésie ciliaire rotatoire ou vibratoire | Nulle ou diminuée |
| Absence des bras externes de dynéine | Diminution de fréquence ou asynchronisme | ... |
| Absence des ponts radiaires | Dyskinésie rotatoire biphasique ou simple asynchronisme ou immotilité vraie si > 70 % de cils atteints | Nulle |
| Absence des microtubules centraux | Motilité normale si ≤ 50 % de cils atteints ou très diminuée ou dyskinésie rotatoire en vague | Très diminuée |
| Longueur excessive | Dyskinésie | Très diminuée |
| Aucune | Hypermotilité | ... |

C) CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le battement ciliaire est pathologique si, à plusieurs reprises, il est retrouvé :

- Une fréquence fortement diminuée (< 10 Hz), ou nulle (immotilité ciliaire) ;
et/ou
- Une hétérogénéité des fréquences de battement.

Le transport muco-ciliaire est pathologique si, à plusieurs reprises, il est retrouvé :

- Un test à la saccharine allongé (> 30 min.) ;
et/ou
- Une vitesse de transport moyenne diminuée (< 7 mm/min.).

Les critères diagnostiques varient selon les auteurs.

1. Les critères proposés par Dombi^[48] sont : présence d'un tableau clinique évocateur (cf tableau) associé à au moins un des éléments suivants :

- Syndrome de Kartagener ou dextrocardie ;
- Fréquence de battement ciliaire < 10 Hz ;
- Anomalies ultrastructurales typiques dans au moins 20 % des cils (nombre de bras de dynéine < 2 /coupe sur au moins 60 coupes ciliaires, absence des tubules centraux, anomalies des ponts radiaires, désorientation ciliaire) ;
- Longueur des cils > 10 μm ;
- Anamnèse familiale : au moins un cas de Kartagener dans la famille proche.

La stérilité ne fait pas partie de ces critères.

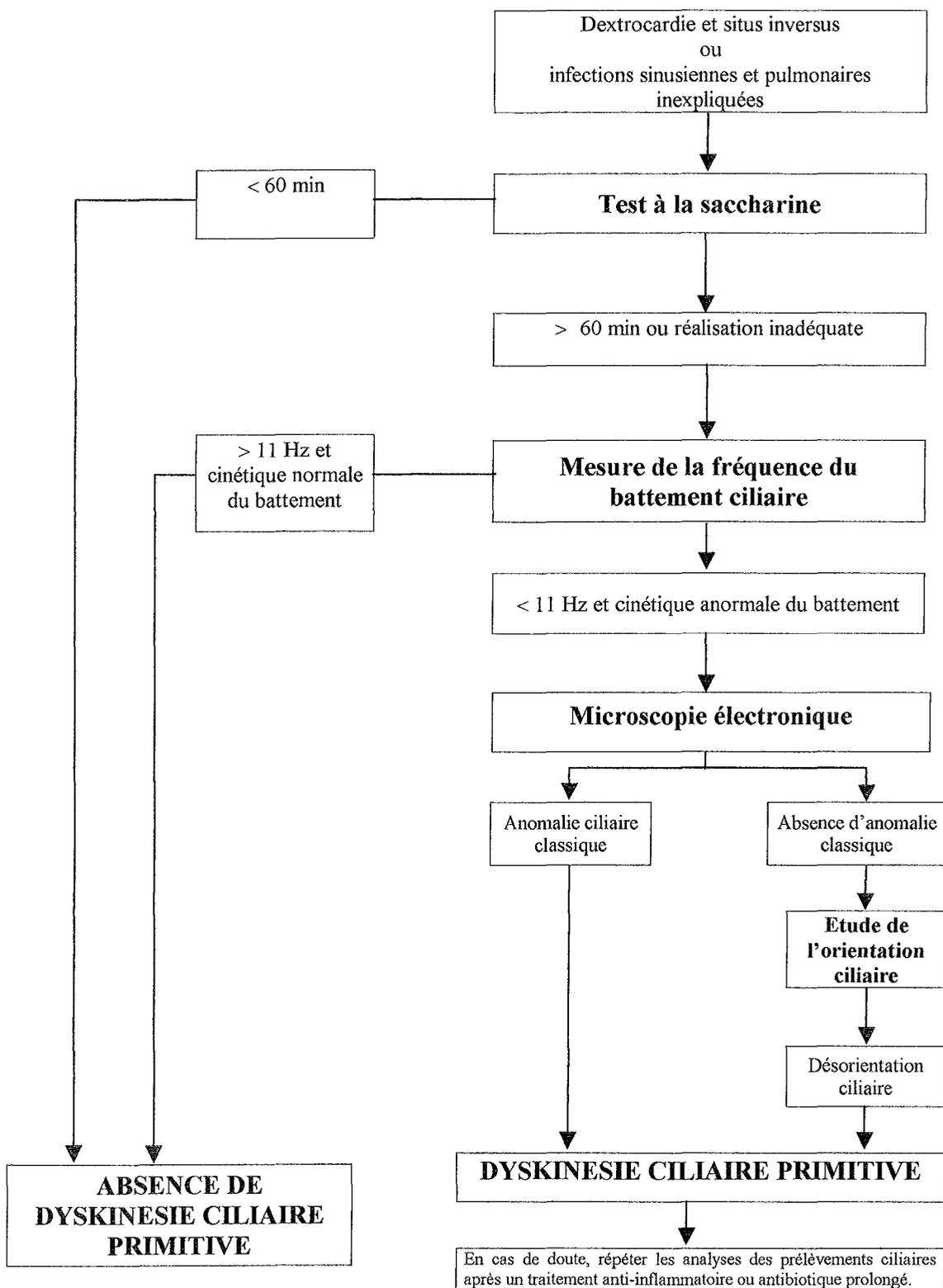
2. Les critères proposés par Deitmer^[42] sont :

- Bronchite et rhinite chronique ;
- Situs inversus dans au moins un membre de la famille ;
- Spermatozoïdes viables mais immobiles ;
- Clairance nasale fortement diminuée ;
- Anomalies ultrastructurales typiques.

3. Les critères proposés par Greenstone^[80] sont : présence d'un tableau clinique évocateur associé à au moins deux des éléments suivants :
- Observation de dyskinésie ciliaire ;
 - Index de motilité ciliaire (nombre de carrés présentant des cils mobiles rapporté au nombre total de carrés examinés dans un champ d'observation quadrillé) diminué ;
 - Fréquence de battement ciliaire inférieure à celle des sujets témoins d'au moins deux déviations standard ;
 - Anomalies ultrastructurales dans au moins un tiers des cils examinés.

Pour sa part, Van der Baan^[192] propose un score diagnostique reposant sur la fréquence, la coordination et l'amplitude du battement ciliaire.

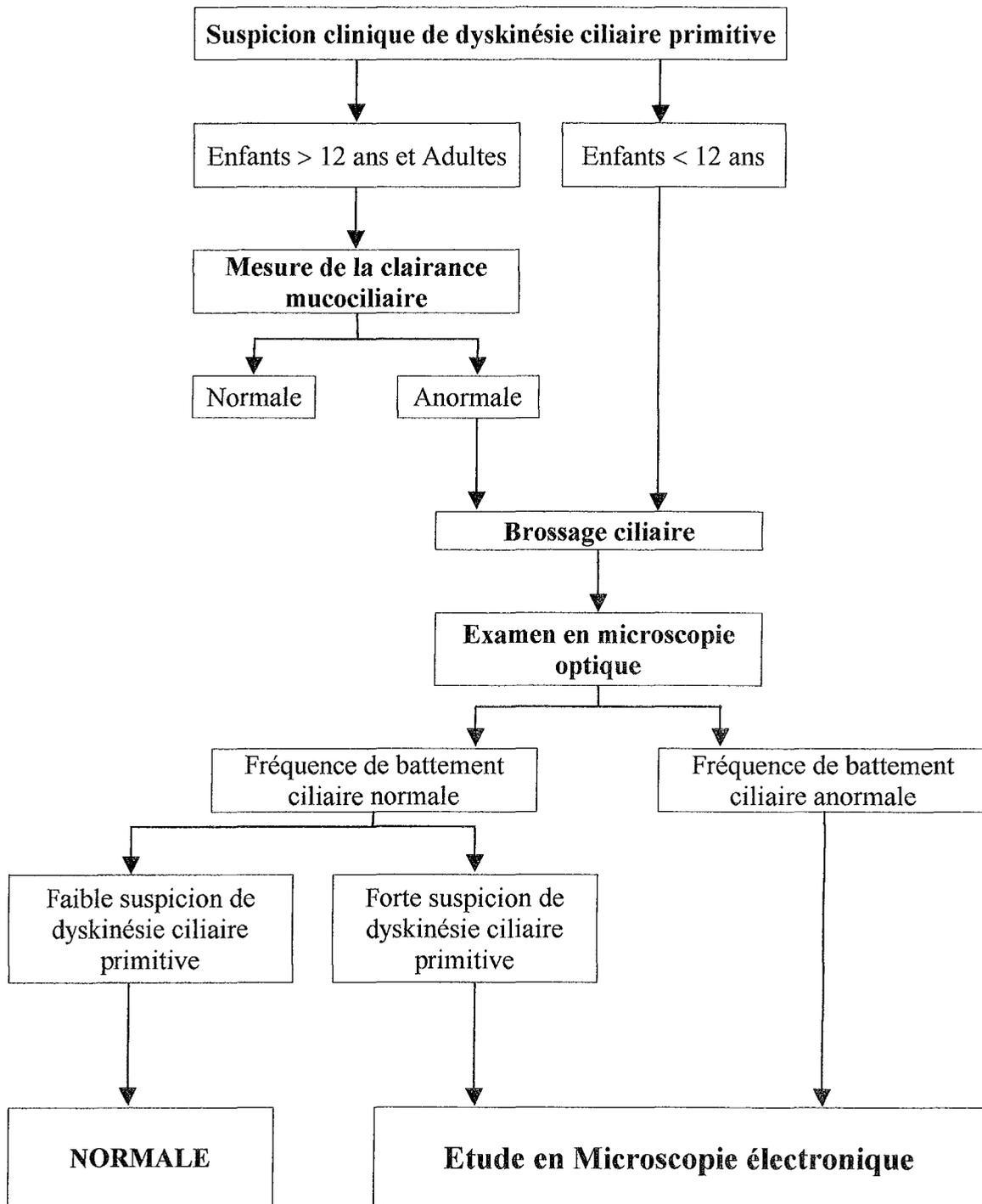
1) Algorithme diagnostique pour la dyskinesie ciliaire primitive



Cette algorithmme diagnostic pour la dyskinésie ciliaire primitive, proposé par Bush et al.^[25], comporte cinq étapes. La première étape consiste en la réalisation, chez tout patient présentant un situs inversus et/ou des infections sinusiennes et pulmonaires répétées, inexplicées, d'un test à la saccharine, un résultat inférieur à 60 min à la condition que le test soit correctement réalisé permet d'écarter le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive. La deuxième étape nécessite un prélèvement de cellules ciliées afin de mesurer la fréquence de battement ciliaire, un résultat supérieur à 11 Hz associé à une faible suspicion clinique et à une cinétique normale du battement permettent d'écarter le diagnostic. L'étude ultrastructurale en microscopie électronique constitue la troisième étape, la mise en évidence d'anomalies ciliaires classiques, comme l'absence des bras de dynéine, permet de poser le diagnostic et de ne pas poursuivre les investigations. Dans le cas contraire, il est nécessaire d'effectuer une étude de l'orientation ciliaire. En l'absence de désorientation ciliaire, on sera amené, en cas de doute, à répéter les analyses des prélèvements ciliaires après un traitement anti-inflammatoire et/ou antibiotique prolongé.

2) Algorithme des investigations dans la dyskinésie ciliaire primitive

Proposé par Meeks et Bush^[132]



V) GENETIQUE

Le syndrome de Kartagener se transmet de manière autosomique récessive.

L'origine génétique est admise mais, chez l'homme, aucun gène responsable du syndrome de dyskinésie ciliaire n'a été identifié à ce jour. La dyskinésie ciliaire primitive semble être transmise sur le mode autosomique récessif^[185] avec une pénétrance variable, malgré les rares cas de transmission autosomique dominante ou liée au chromosome X^[137].

A) Hétérogénéité génétique

L'architecture complexe des cils vibratiles et le grand nombre d'anomalies structurales décrites font évoquer une forte hétérogénéité génétique.

L'axonème est formé de plus de 200 protéines différentes, et un défaut génétique affectant chacune de ces protéines peut être responsable d'un syndrome de dyskinésie ciliaire primitive.

La dyskinésie ciliaire primitive constitue un ensemble d'anomalies ciliaires distinctes sur le plan génétique avec une expression clinique commune. Il existe plusieurs locus dont les mutations sont responsables d'anomalies ultrastructurales des cils. Les gènes impliqués se situent probablement sur différents chromosomes.

L'essentiel à l'avenir est la découverte du ou des gènes responsables de la maladie. Cette tâche est d'autant plus difficile que plusieurs centaines de gènes différents sont impliqués dans l'élaboration d'un cil.

L'étude des gènes candidats (isolement et recherche de mutations) est axée sur ceux qui codent pour les chaînes lourdes de dynéine, pour les tubulines qui composent les microtubules, et pour les protéines de liaisons entre les chaînes lourdes de dynéine et les tubulines. Les gènes de chaîne lourde de la dynéine sont candidats puisque, dans 70 à 80% des cas, l'anomalie ultrastructurale présente dans les cils est une absence de bras de dynéine. Chapelin et al.^[31], en 1997, ont décrit cinq gènes différents qui codent pour les chaînes lourdes de la dynéine situés sur des chromosomes distincts. Plus récemment, un certain nombre de ces gènes ont été partiellement^[125] ou totalement séquencés^[15] et cartographiés sur les chromosomes.

Il semble exister 4 gènes de chaîne lourde dynéine axonémale pour former le bras externe de dynéine et 8 pour le bras interne. Il existe par ailleurs 3 gènes de chaîne lourde dynéine cytoplasmique chez l'homme. Cette dynéine n'est pas impliquée dans les mouvements des cils ou flagelles mais plutôt dans le déplacement d'organelles dans le cytoplasme des cellules.

Il a été démontré récemment que des mutations dans un gène de chaîne intermédiaire de dynéine (DNAI1), localisé en 9p13-p21, était responsable d'un cas de dyskinésie ciliaire primitive (sans situs inversus), associé à une absence de bras externe de dynéine^[147].

Ces faits expliquent l'incapacité d'isoler « le » gène responsable de la dyskinésie ciliaire primitive.

Les études de localisation génétique se sont orientées sur plusieurs chromosomes.

Tout d'abord sur le chromosome 7, et ceci pour plusieurs raisons :

- La souris homozygote pour la mutation hop en 7q33-q34 présente un défaut dans la dynéine ciliaire et flagellaire semblable à celui observé dans certains cas de dyskinésie ciliaire primitive ;
- Le gène codant pour les chaînes lourdes β de la dynéine est localisé dans la région 7p15, et des gènes supplémentaires contenant des séquences homologues à la famille des gènes dynéines sont localisés en 7q21-q22 et en 7p21 ;
- Le cas décrit par Pan et al.^[141] présente une mucoviscidose associée à un syndrome de Kartagener dans le cadre d'une isodisomie paternelle du chromosome 7.

Mais cette localisation a été réfutée par l'étude de Witt et al.^[202].

Ensuite, sur le chromosome 6. Le gène codant pour la β -tubuline (la tubuline étant la principale protéine de structure des microtubules) appelé TUBB a été localisé sur le bras court du chromosome 6, en position 6p21.3, où sont également situés les gènes HLA de classe I (entre HLA-C et HLA-E). Cette localisation suggère qu'une mutation du gène TUBB puisse expliquer certaines formes de dyskinésie ciliaire primitive liées au complexe HLA^[197]. La relation entre le gène responsable de la dyskinésie ciliaire primitive et les gènes HLA de classe I a été illustrée par Bianchi et al.^[21] qui ont mis en évidence le même haplotype HLA-DR7 ; DQw2 chez quatre enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive issus de deux familles différentes. Par contre, Gasparini et al.^[68] ont montré que le gène codant pour la motiline (qui joue un rôle important dans la motricité gastro-intestinale) appelé MLN, localisé dans cette région, n'est pas un candidat potentiel impliqué dans l'étiologie de la dyskinésie ciliaire primitive.

Enfin, sur le chromosome 14. En effet, le gène responsable du syndrome d'Usher de type IA, appelé EMAP, est localisé en 14q32. Il existe dans ce syndrome des anomalies ultrastructurales ciliaires semblables à celles rencontrées dans la dyskinésie ciliaire primitive^[57]. De plus, le gène codant pour la chaîne lourde de la dynéine est localisé en 14qter^[137].

Dans des cas familiaux du Moyen-Orient, une analyse a montré que le gène responsable était localisé sur le chromosome 19 en q13.3-qter^[131].

B) Rôle des cils dans l'asymétrie gauche-droite

Afzelius^[2] a émis l'hypothèse que le situs inversus serait dû à l'absence de battement des cellules ciliées embryonnaires. Ce battement synchrone serait responsable du situs viscéral avec dextrorotation. En son absence, la rotation se ferait au hasard avec un situs inversus dans 50 % des cas, et de fait l'étude des fratries de syndrome de Kartagener montre que les manifestations respiratoires sont deux fois plus fréquentes que le syndrome typique. Mais il existe des sujets ayant un situs inversus sans aucune bronchopathie chronique ni stérilité. Les anomalies de la latéralité peuvent survenir indépendamment de la présence d'anomalies ciliaires ou en association avec elles. Dans la majorité des cas, l'anomalie de la latéralité rencontrée dans la dyskinésie ciliaire primitive est le situs inversus complet sans malformations cardiaques.

Ces dernières années, de nombreuses découvertes ont permis de reconstituer progressivement la cascade d'interactions moléculaires responsables de la mise en place de l'axe gauche-droite chez les vertébrés. La découverte du gène codant pour la dynéine et du gène ZIC3 permet de transposer chez l'homme les principaux acteurs de l'asymétrie gauche-droite et de découvrir les causes moléculaires des anomalies de la latéralisation en pathologie humaine. Une mutation dans le gène codant pour les chaînes lourdes de la dynéine de l'axonème (protéine de transport cytosolique associée au microtubule), localisé en 14q32, est responsable de l'hétérotaxie récessive. Une mutation dans le gène ZIC3, localisé en Xq26.2, est responsable de l'hétérotaxie liée à l'X^[69].

Le gène Sonic Hedgehog (SHH) intervient très précocement sur les deux molécules dynéine et ZIC3 regroupées en un complexe lié au microtubule, permettant de libérer ZIC3 qui peut alors entrer dans le noyau. Il activerait ainsi les gènes cibles codant pour des membres de la famille TGFβ comme Nodal, Lefty 1 et 2, de même que le gène du facteur de transcription Pitx2 dont l'expression est réprimée à droite. Un autre gène, le gène SIL,

intervient aussi très tôt au cours du développement embryonnaire, jouant un rôle essentiel dans la formation de la ligne médiane^[73].

Tandis que la voie moléculaire impliquée dans la mise en place de l'axe gauche-droit a été identifiée, l'événement initial responsable de la rupture de la symétrie est une énigme. La transplantation de cellules du nœud organisateur induit la formation d'un second axe dorso-ventral et gauche-droit tôt dans la période embryonnaire, indiquant que ce groupe de cellules est indispensable dans la formation de l'axe gauche-droit. Les cellules du nœud organisateur de souris sont normalement pourvues chacune d'un seul cil. Le cil nodal présente les caractéristiques des cils primaires (9+0) et on les croyait immobile. Nonaka et al.^[139] ont mis en évidence la motilité de ces cils en incubant des embryons en culture *in vitro* avec des microbilles de latex fluorescentes. Ces cils entraînent les microbilles de la droite vers la gauche et produisent donc un flux de fluide extra-embryonnaire vers l'embryon à travers le nœud. Les découvertes récentes chez la souris KIF3B^{-/-} mutante ont poussé à renouveler l'étude de ces cils. Parmi la famille des kinésines, les protéines KIF3A et KIF3B qui forment le complexe KIF3 avec une protéine associée, Kap3, sont exprimées quasi exclusivement dans les neurones. Les souris KIF3B^{-/-} mutantes ne survivent pas au-delà du milieu de la gestation et présentent une désorganisation du tube neural et un établissement au hasard de la latéralisation gauche-droite. Ces mutants nuls pour KIF3B ont une expression bilatérale de *lefty2*, au lieu de l'expression gauche attendue. L'étude de ces mutants fournit donc une première indication du rôle crucial de KIF3B dans la ciliogénèse et de l'importance de la ciliogénèse dans le contrôle de l'asymétrie de l'embryon murin^[75].

C) Hétérogénéité entre les anomalies ultrastructurales ciliaires et flagellaires

Les anomalies ultrastructurales retrouvées au niveau des cils de l'épithélium respiratoire sont en générale identiques à celles mises en évidence au niveau des flagelles des spermatozoïdes. La situation est en fait beaucoup plus complexe. En effet, une anomalie ultrastructurale de l'axonème ciliaire n'est pas toujours accompagnée de la même anomalie au niveau de l'axonème du flagelle des spermatozoïdes. Il a été décrit chez un homme porteur d'un syndrome de Kartagener la présence de spermatozoïdes mobiles et d'un enfant en bonne santé^[96]. Bien que les cils présentent une absence des bras de dynéine et, par conséquent sont immobiles, les flagelles des spermatozoïdes ont des bras de dynéine normaux.

La situation inverse peut également se rencontrer, c'est à dire la présence d'une ultrastructure ciliaire normale associée à une immotilité des spermatozoïdes par absence des bras de dynéine^[199]. Il a même été décrit le cas d'un homme atteint d'un syndrome de Kartagener ayant une immotilité des spermatozoïdes par absence des bras de dynéine associée à la présence des bras de dynéine dans l'axonème ciliaire, les cils ayant in vitro une motilité^[201].

Le défaut responsable de l'anomalie structurale ciliaire ne pourrait donc pas s'exprimer de la même manière dans les différents tissus ciliés de l'organisme. Ce phénomène s'explique par l'hétérogénéité génétique de la dyskinésie ciliaire primitive : les cils et les flagelles sont suffisamment différents pour qu'il puisse exister des protéines distinctes.

D) Diagnostic prénatal

Aucun diagnostic prénatal n'est disponible à ce jour. Il est techniquement possible de rechercher les mutations dans le gène DNAI1 lorsqu'elles ont été identifiées chez un enfant atteint du couple.

VI) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les explorations étiologiques classiques de broncho-pneumopathie chronique obstructive sont négatives ou peu convaincantes eu égard à la gravité du tableau.

A) Mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques létales de l'enfant dans les populations européenne et nord-américaine. Transmise sur un mode autosomique récessive, elle résulte de mutations du gène codant pour la protéine CFTR. Rare dans certaines ethnies, elle touche environ une naissance sur 2500 en France et une personne sur 25 peut transmettre la maladie à ses descendants. La prévalence est d'environ 8000 cas en France. La biologie moléculaire permet dans les familles à risque le dépistage des hétérozygotes et un diagnostic anténatal sur biopsie des villosités chorales à la huitième semaine de gestation.

1) Génétique

Le gène, cloné en 1989, de 230 kilobases est localisé sur le bras long du chromosome 7 dans la région q31-q32 et est transcrit en ARN messager de 6,5 kilobases. Il est composé de 27 exons qui codent pour la protéine CFTR, polypeptide monobrin glycosylé de 1480 acides aminés. Elle est localisée au niveau des membranes cytoplasmiques du pôle apical des cellules épithéliales des canaux excréteurs des glandes sudoripares, du tractus respiratoire, de l'intestin, des canaux pancréatiques, de la vésicule biliaire, des glandes salivaires et du tractus génital où elle se comporte comme un canal chlore contrôlé par l'AMP cyclique. Elle participe ainsi à l'équilibre hydroélectrolytique et aux qualités rhéologiques des sécrétions.

De nombreuses mutations ont été répertoriées : mutations faux-sens (45 %), non-sens (18 %), insertions-délétions entraînant un déphasage du cadre de lecture (23 %), et mutations affectant l'épissage (14 %). La plus fréquente, rencontrée chez 70 à 75 % des malades, répond à une délétion de trois nucléotides aboutissant à la perte d'un résidu phénylalanine en position 508 (délétion ΔF 508). Les mutations G551D, S549I, A455E et G542X concernent 10 à 20 % des mutations non ΔF 508. Les autres allèles sont beaucoup plus rares.

Il n'existe pas de corrélations entre génotype et phénotype, sur le plan respiratoire en particulier, même si l'insuffisance pancréatique semble plus marquée chez les homozygotes $\Delta F 508$.

2) Physiopathologie cellulaire

Les cellules épithéliales des patients atteints de mucoviscidose sont incapables de sécréter du chlore sous l'effet de la stimulation de la voie de l'AMP cyclique. Ces anomalies de transport concernent la membrane apicale des cellules et sont dues à l'absence de protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) normale à ce niveau. Elles s'accompagnent d'une réabsorption apicale excessive de sodium. La protéine CFTR, à structure complexe, est en position transmembranaire et forme un canal chlore régulé par l'AMPc. La CFTR a d'autres fonctions, comme la régulation d'autres canaux transmembranaires. Les perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique, de part et d'autre de la membrane, exagèrent la différence de potentiel transmembranaire et modifient la rhéologie des sécrétions. Il est classiquement admis, dans la mucoviscidose, que les anomalies du transport ionique consécutives aux mutations du gène codant pour la protéine CFTR sont associées à la déshydratation du mucus, à son adhésivité élevée, et à une diminution du transport mucociliaire. La stase induite par l'augmentation de la viscosité du mucus, associée ou non à la surinfection, conduit à la destruction plus ou moins rapide des parenchymes d'amont.

Au niveau des canaux excréteurs des glandes sudorales, le flux ionique est inverse. Le défaut de réabsorption du chlore est responsable des concentrations ioniques excessives dans la sueur définitive.

3) Manifestations cliniques

La mucoviscidose est caractérisée par une grande variabilité de l'expression clinique, du degré de gravité et de l'âge auquel est fait le diagnostic.

Les principales manifestations pathologiques de la mucoviscidose concernent les voies aériennes supérieures et inférieures, le tractus intestinal, le pancréas et le foie. L'atteinte de l'épithélium bronchique, associée à une inflammation et à une infection bronchiques sévères, est responsable de la morbidité et de la mortalité de la maladie.

a) Atteinte ORL

L'incidence de la pathologie rhino-sinusienne augmente avec l'âge : la sinusite chronique est pratiquement constante, une surdité de transmission touche 8 à 55 % des adultes, la polypose nasale récidivante dans 40 %.

b) Atteinte respiratoire

Elle se manifeste par une broncho-pneumopathie chronique obstructive dont les premières manifestations surviennent avant l'âge de 3 mois dans 66 % des cas et avant l'âge de 1 an dans 90 % des cas, mais leur absence n'exclut pas une apparition ultérieure.

Les manifestations initiales, non spécifiques, à type de rhino-bronchites ou de bronchites récidivantes parfois sifflantes, doivent attirer l'attention du fait de leur fréquence et/ou de leur association à des troubles digestifs, à des difficultés de croissance staturo-pondérale. La dystrophie thoracique et l'hippocratisme digital précède souvent l'insuffisance respiratoire.

Les aspects radiologiques n'ont de spécifique que leur diffusion, leur importance, leur précocité d'apparition avant la chronicité des signes cliniques et leur prédominance aux lobes supérieurs et à droite.

La bactériologie quantitative des crachats est assez caractéristique. Les germes habituels sont le staphylocoque et le *Pseudomonas aeruginosa*, plus rarement *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. Des souches bactériennes très résistantes aux antibiotiques peuvent émerger : *Xanthomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. La présence de *Pseudomonas* est toujours évocatrice surtout s'il s'agit d'une souche muqueuse (plus de 50 % des souches dans la mucoviscidose contre moins de 2 % dans la bronchite chronique usuelle). Sa précocité est un facteur de mauvais pronostic. L'infection chronique aggrave les anomalies du mucus et des cils, et participe à la destruction broncho-pulmonaire.

L'évolution se fait par poussées de surinfection, parfois déclenchées par des infections virales, dont l'identification est essentiellement clinique. La fièvre est inconstante. Chaque poussée aggrave l'état antérieur pour conduire, dans des délais très variables, à l'insuffisance respiratoire chronique. Des complications peuvent faire leur apparition : hyperréactivité bronchique (touche plus de 20 % des patients), pneumothorax et pneumomédiastin (touche 1 % des enfants avant 10 ans, 15 % après 15 ans), staphylococcie pleuro-pulmonaire, hémoptysies, aspergillose bronchopulmonaire allergique et aspergillome bronchique, tuberculose et mycobactérioses atypiques, abcès fongiques ou bactériens, hypertension artérielle pulmonaire et insuffisance cardiaque droite à un stade terminal.

c) Atteinte intestinale

Elle associe une malabsorption et un ralentissement du transit. La malabsorption participe aux difficultés nutritionnelles. Chez le nourrisson, un retard d'émission du méconium (après 24 heures) ou une élimination prolongée (plus d'une semaine) doivent attirer l'attention. Le prolapsus rectal se rencontre dans 5 à 20 % des cas. Des complications peuvent être révélatrices : iléus méconiale qui est la première manifestation de la mucoviscidose dans 10 % des cas ; occlusion néonatale aiguë de l'iléon distal qui peut conduire en cas de volvulus associé à la péritonite méconiale parfois calcifiée ; iléus stercoral compliqué ou non d'invagination survenant dans 15 à 20 % des cas. La constatation de fécalomes asymptomatiques est fréquente. Le reflux gastro-œsophagien, parfois compliqué d'œsophagite, accompagne la bronchopathie et la distension thoracique associée.

d) Atteinte pancréatique

L'atteinte du pancréas exocrine est très précoce, souvent anténatal, et progressive au cours de la vie. Elle est responsable d'une diarrhée chronique, parfois alternée avec la constipation, avec distension et douleurs abdominales, symptômes présents dans 80 % des cas avant 6 mois. Associée à la malabsorption intestinale et aux déficits en sels biliaires, elle cause une stéatorrhée dans plus de 85 % des cas. Le pancréas est, à l'échographie, hyperéchogène et de taille progressivement réduite.

L'atteinte du pancréas endocrine est tardive. Le diabète sucré touche l'adolescent ou l'adulte (8 à 15 %).

e) Atteinte hépatobiliaire

La microvésicule est habituelle. La lithiase, asymptomatique ou compliquée d'ictère ou de cholécystite, existe chez 30 % des adolescents. Le syndrome de la bile épaisse peut créer un ictère obstructif, habituellement réversible. La cirrhose biliaire focale est spécifique de la mucoviscidose, la cirrhose multinodulaire diffuse latente ou compliquée touche 2 à 10 % des adultes.

f) Autres atteintes

- Carences nutritionnelles, hypolipidémie et carences en vitamines liposolubles, en vitamine B12, en oligo-éléments.
- Myocardopathie d'allure primitive
- Anomalies rénales (néphrocalcinose). L'amylose secondaire est exceptionnelle.

- Pathologie génitale : puberté retardée ; stérilité par azoospermie obstructive par anomalie anatomique du tractus génital (atrésie bilatérale des canaux déférents) chez l'homme ; irrégularités menstruelles, aménorrhée secondaire, hypofertilité chez la femme.

4) Modalités du diagnostic positif

Le diagnostic de mucoviscidose repose sur l'association de symptômes cliniques évocateurs, de la notion d'antécédents familiaux et de deux tests sudoraux perturbés. Il peut être confirmé par les examens en biologie moléculaire lorsque le patient est homozygote ou double hétérozygote pour des mutations parfaitement répertoriées.

La méthode de Gibson pour la réalisation du test de la sueur est la plus fiable. Le test est positif lorsque la concentration du chlore dépasse 60 mmol/L.

B) Déficit en α 1-antitrypsine

Laurell et Eriksson ont été les premiers à mettre en évidence chez l'adulte, en 1963, l'existence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive associée à un déficit en α 1-globulines. L' α 1-antitrypsine est sécrétée par le foie et est le principal inhibiteur des enzymes protéolytiques. Fagerhol en 1965 a mis en évidence le polymorphisme phénotypique de l' α 1-antitrypsine chez l'homme, constituant le système Pi (Protease inhibitor). Les variétés phénotypiques traduisent les états d'homo- ou d'hétérozygotie vis-à-vis des gènes autosomiques qui se transmettent sur le mode allélique codominant. Plus de 75 allèles différents ont été décrits. Le taux sérique de l' α 1-antitrypsine varie en fonction du phénotype en cause. La plupart des individus sont homozygotes PiMM avec des taux sériques normaux entre 2 et 3 g/l.

La symptomatologie clinique est aspécifique et le déficit en α 1-antitrypsine peut se manifester dès les premières années de vie par des bronchites, pneumopathies, des épisodes de broncho-pneumopathies dyspnéisantes aiguës, à caractère récidivant. L'évolution se fait vers la constitution de broncheectasies, d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive et, chez l'adulte, d'un emphysème panlobulaire. L'atteinte pulmonaire peut s'associer à des troubles hépatiques (ictère cholestatique pouvant évoluer vers la cirrhose), rénaux (glomérulonéphrite) et cutanés. L'avenir est à la thérapie génique.

C) Déficits immunitaires

Les déficits immunitaires sont classés en :

- Déficits de l'immunité cellulaire : responsables d'infections à germes opportunistes, surtout intracellulaires, et des infections virales touchant les appareils respiratoire, digestif et cutané ;
- Déficits de l'immunité humorale : le déficit en Ig, particulièrement en IgA, s'accompagne d'une altération de la clairance mucociliaire qui serait la conséquence des infections fréquentes.
- Déficits immunitaires combinés (cellulaire et humorale) et les atteintes de l'immunité non spécifique.

De découverte récente, le **déficit en antigènes HLA de classe I**, encore appelé syndrome du lymphocyte nu, est responsable d'une symptomatologie clinique proche de celle rencontrée dans la dyskinésie ciliaire primitive associant un tableau de broncho-pneumopathie chronique entrecoupé d'épisodes de surinfection pouvant évoluer vers une dilatation des bronches, une pansinusite, une polypose naso-sinusienne, une otite séro-muqueuse chronique. L'immunité cellulaire et humorale est normale. Le mécanisme responsable de la susceptibilité accrue aux infections n'est pas complètement élucidé. Il existe une grande susceptibilité aux infections bactériennes, contrairement aux infections virales et à germes intracellulaires, ce qui est paradoxal puisque les molécules HLA de classe I assurent la présentation des antigènes viraux aux lymphocytes T cytotoxiques. L'anomalie pourrait se situer au niveau des monocytes-macrophages de la muqueuse respiratoire.

Pour Donato et al.^[49], l'expression des molécules HLA de classe I devrait être étudiée pour chaque patient porteur de bronchectasies ou d'un syndrome sinuso-bronchique inexplicés, quel que soit son âge.

E) Syndrome de Mounier-Kuhn ou trachéobronchomégalie

Ce syndrome rare, dont la fréquence est probablement sous-estimée, décrit par Mounier-Kuhn en 1932, associe une méga-trachée et des dilatations des bronches. On observe, en effet, une dilatation anormale d'origine congénitale des voies aériennes inférieures proximales

(trachée et bronches principales), pouvant atteindre un diamètre important, qui s'accompagne d'infections respiratoires chroniques. Les bronches plus distales, à partir de la 4^e ou 5^e génération, ont un calibre normal. Cette dilatation s'accompagne de bronchectasies. Il n'existe classiquement pas d'atteinte des voies aériennes supérieures ni de stérilité. Il existe une prédominance masculine et l'âge du diagnostic est en général tardif, en moyenne vers 30-40 ans.

L'étiologie n'est pas connue. Le défaut structural responsable de ce syndrome semble être une atrophie ou une absence des fibres élastiques sous-épithéliales qui jouent un rôle important dans les processus d'allongement et de raccourcissement bronchique au cours du cycle respiratoire. Les structures cartilagineuses sont également anormalement dilatées ou absentes. Il s'ensuit une expansion importante à l'inspiration et un collapsus à l'expiration pouvant aller jusqu'à l'obstruction complète. Ces troubles de la motricité des voies respiratoires, éventuellement associés à de larges diverticules musculo-membraneux (dans 1/3 des cas) situés entre les anneaux cartilagineux, favorisent le développement de suppurations pulmonaires et secondairement de bronchectasies.

Le syndrome de Mounier-Kuhn est probablement d'origine congénital, transmis selon un mode autosomique récessif. Des formes acquises ont été décrites, secondaires à une ventilation mécanique chez le prématuré, à une fibrose pulmonaire interstitielle et chez les musiciens jouant un instrument à vent chez l'adulte. Il peut être associé à d'autres maladies d'origine génétique comme le syndrome de Kenny-Caffey, le syndrome d'Ehlers-Danlos ou le cutis laxa.

Le diagnostic repose sur la mesure du diamètre transversal de la trachée et/ou des bronches principales qui doit être supérieur de plus de 3 dérivations standards (DS) de la normale. La limite supérieure de la normale du diamètre transversal de la trachée (qui est égale à la moyenne + 3 DS) est estimée sur le scanner ou la radiographie standard à ± 21 mm, et à ± 30 mm à l'autopsie.

Le traitement consistant en la mise en place d'une prothèse endotrachéale de Freitag, empêchant le collapsus expiratoire de la trachée, semble prometteur.

Le syndrome de Mounier-Kuhn ne s'accompagne pas d'anomalies de la clairance mucociliaire, ni de l'ultrastructure ciliaire. On peut, par contre, observer des lésions secondaires.

F) Syndrome de Young

Ce syndrome, probablement d'origine génétique, décrit par Young en 1970, associe une azoospermie obstructive et des surinfections rhino-sino-bronchiques chroniques ou récidivantes^[8 ; 40] souvent associées à des broncheectasies (dans 70 % des cas). L'azoospermie est due à une obstruction bilatérale de l'épididyme par un matériel amorphe riche en lipides, avec dilatation canalaire d'amont renfermant de nombreux spermatozoïdes normaux. Sa physiopathologie n'est pas connue, certaines données suggèrent une anomalie du mucus. En effet, De Jongh et al.^[40] ont étudié la fréquence du battement ciliaire, l'ultrastructure et l'orientation ciliaire chez 20 patients atteints du syndrome de Young. Ils n'ont pu mettre en évidence de différences statistiquement significatives, en ce qui concerne ces paramètres, avec le groupe témoin, en dehors de l'orientation ciliaire au niveau de la pointe des cils, suggérant une anomalie du mucus. Sa prévalence serait supérieure à celle de la dyskinésie ciliaire primitive. Il a été mis en évidence une diminution de la clairance mucociliaire, chez ces sujets, au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures, mais le facteur responsable serait à rattacher plutôt à une anomalie des sécrétions qu'à une anomalie ciliaire, la fréquence du battement ciliaire étant normale, de même que l'ultrastructure des cils respiratoires. On peut rencontrer des lésions ciliaires acquises, comme des cils composés et un nombre diminué de bras de dynéine,

G) Autres

- Formes secondaires à une cause locale : tuberculose pneumoganglionnaire, corps étranger intrabronchique ;
- Asthme allergique sévère ;
- Syndrome d'inhalation sur trouble de la déglutition pharyngée ;
- Reflux gastro-oesophagien ;
- Fistule trachéo-oesophagienne ;
- Malformation broncho-pulmonaire ;
- Séquelle de virose ou de détresse respiratoire néonatale.

VII) TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement étiologique de la dyskinésie ciliaire primitive qui est avant tout symptomatique. Il est calqué sur celui de la mucoviscidose.

La reconnaissance de la maladie doit être la plus précoce possible. La prise en charge de la maladie dès le plus jeune âge permet de retarder au maximum les complications et de diminuer leur fréquence.

A) PROPHYLAXIE RESPIRATOIRE

Du point de vue préventif, il faut minimiser toutes les agressions muqueuses bronchiques telles que les infections virales par l'éviction des collectivités, de la pollution atmosphérique, de l'exposition aux pneumallergènes, ainsi que du tabagisme passif et actif, et la mise à jour régulière des vaccinations (haemophilus, pneumocoque, grippe). La scolarisation, l'orientation et l'activité professionnelle doivent être prises en compte.

On peut proposer un traitement immunomodulateur chaque automne. L'injection de γ -globulines en intraveineux s'est révélée inefficace. La corticothérapie inhalée à forte dose peut être utile.

L'exercice physique, adapté à la fonction respiratoire, a une action favorable sur le statut ventilatoire et favorise l'expectoration. Il faut privilégier les efforts d'endurance, afin de maintenir une bonne efficacité des muscles respiratoires. On peut également conseiller aux enfants l'apprentissage de la musique à l'aide d'instruments à vent, qui ont l'avantage d'augmenter le flux expiratoire et de développer les muscles respiratoires.

B) KINESITHERAPIE RESPIRATOIRE

La kinésithérapie respiratoire de désencombrement est indispensable dès le diagnostic posé. Ses effets immédiats et à long terme sont incontestables.

Elle est réalisée par des kinésithérapeutes rompus aux techniques adaptées à l'enfant. Ces techniques doivent être initiées à la famille (père et mère) et à l'enfant lui-même, au même titre que la connaissance de la maladie et la reconnaissance des critères d'efficacité et d'aggravation.

Il faut la poursuivre à vie, même en l'absence de signes évidents d'encombrement, et sa fréquence doit être bihebdomadaire avec ou sans l'aide du kinésithérapeute selon l'âge de l'enfant et/ou les possibilités de prise en charge par les parents. Le rythme des séances doit être intensifié en période de poussée infectieuse. La durée de la séance est en moyenne de 30 minutes.

1. Désencombrement des voies aériennes inférieures

Les forces produites par l'expiration et la toux constituent les seuls moyens d'élimination du mucus respiratoire. Les techniques de base reposent sur les modifications du flux expiratoire.

L'évacuation des sécrétions repose sur la toux et l'augmentation du flux expiratoire.

La toux spontanée, déclenchée par l'arrivée des sécrétions au niveau des gros troncs, doit être respectée. Par contre, les quintes de toux, non productives et fatigantes, doivent être évitées. L'apprentissage d'une toux efficace volontaire et sans quinte est difficilement réalisable chez le jeune enfant. La toux peut être déclenchée par la pression digitale brève sur un anneau trachéal au-dessus de la fourchette sternale à la fin du temps inspiratoire. Les pleurs et l'hyperventilation entraînés par cette manœuvre favorisent la mobilisation des sécrétions. La toux provoquée et l'antépulsion pharyngobuccale permettent l'évacuation des sécrétions.

L'augmentation du flux expiratoire comporte la répétition de plusieurs séquences, guidée par la perception manuelle ou auditive de la remontée des sécrétions. La mobilisation des sécrétions distales est effectuée par une augmentation de l'expiration de façon lente et prolongée. L'expiration rapide et brève, réalisée à haut volume pulmonaire fait progresser les sécrétions des bronches moyennes vers les gros troncs d'où elles sont éliminées par la toux.

La technique est adaptée à l'âge et à la coopération de l'enfant.

Chez le nourrisson et le petit enfant, l'augmentation du flux expiratoire est passive par pression intermittente sur la paroi thoracique, effectuée pendant le temps expiratoire, soit de façon modérée et ample pour prolonger le temps expiratoire, soit plus forte et rapide pour augmenter le débit. Chez le grand enfant, l'augmentation du flux expiratoire est active et aidée. Elle comporte une succession d'expirations prolongées, glotte ouverte, avec contraction des abdominaux et de reprise inspiratoire par voie nasale. Elle est entrecoupée,

selon la progression des sécrétions, d'augmentation rapide du flux débutée à haut volume pulmonaire.

L'expectoration est possible favorisée par quelques secousses de toux contrôlées. Elle a l'avantage de ne pas avoir à recourir à un tiers.

Deux autres techniques, complétées par la toux contrôlée, permettent la mobilisation des sécrétions mais elles nécessitent un apprentissage long, une attention du patient et un temps de ventilation suffisant. Elles réduisent le risque de collapsus bronchique.

La technique du drainage bronchique autonome consiste en la réalisation d'une ventilation abdominodiaphragmatique réalisée à bas volume pulmonaire afin de mobiliser les sécrétions distales avec une inspiration nasale lente suivie d'une apnée de 3 secondes et d'une expiration prolongée dans le volume de réserve expiratoire glotte ouverte. Pour la mobilisation des sécrétions proximales, la ventilation est réalisée selon le même mode jusque dans le volume de réserve inspiratoire.

La ventilation dirigée comporte une ventilation abdominodiaphragmatique lente réalisée dans différentes positions : décubitus dorsal, latéral droit et gauche, assis. Elle est entrecoupée de plusieurs expirations rapides effectuées glotte ouverte

L'expiration forcée est le plus souvent utilisée en complément des autres techniques. Elle consiste en la réalisation d'une ou deux expirations forcées glotte ouverte débutées à moyen ou bas volume pulmonaire selon le site de l'encombrement, suivies de respiration lente. Ses inconvénients sont l'irritation bronchique et le risque de collapsus des bronches.

D'autres techniques peuvent être également utilisées en complément des précédentes ou de façon plus ponctuelle. Le drainage de posture, à distinguer des variations de posture, classiquement associé aux percussions, tend à être abandonné au profit de méthodes plus actives. Les percussions et vibrations manuelles n'ont plus d'indications. L'exercice physique favorise le drainage des sécrétions par l'augmentation de ventilation qu'elle entraîne.

Différents appareils tentent de modifier les caractéristiques rhéologiques du mucus. Les vibrations externes délivrées par des appareils à basse fréquence semblent utiles chez les malades fatigués mais son efficacité réelle reste à démontrer, de même que l'efficacité des appareils délivrant des vibrations internes (Percussionnaire®).

Le choix de la technique de drainage tient compte de la courbe débit-volume. En cas d'aggravation du syndrome obstructif, les techniques lentes avec frein expiratoire seront privilégiées par rapport aux expirations forcées. La fatigue du patient fera réduire la durée des séances qui, en contrepartie, seront plus nombreuses et parfois le recours à des techniques passives. En cas d'atélectasie, il faut renforcer la kinésithérapie dans le territoire mal ventilé.

Les hémoptysies de faible abondance ne contre-indiquent pas la kinésithérapie de désencombrement. En présence d'une oxygénothérapie, il est nécessaire d'augmenter la FiO₂ en début de séance en contrôlant la saturation.

2. Les fluidifiants

Les fluidifiants classiques sont classés en mucorégulateurs et mucolytiques. Les fluidifiants n'ont en théorie pas d'intérêts puisque l'anomalie primitive ne touche pas le mucus. Il existe cependant des situations dans lesquelles la qualité du mucus est altérée devenant épaissi, visqueux. Ainsi, la prescription de ces médicaments doit être discutée au cas par cas en fonction de l'encombrement, de la viscosité du mucus et de la présence éventuelle d'une surinfection.

En ce qui concerne la rhDNase (Pulmozyme[®]), qui lyse l'ADN libéré des neutrophiles activés permettant ainsi de fluidifier les sécrétions, peu de données sont disponibles sur l'intérêt de ce traitement dans la dyskinésie ciliaire primitive. Berge et al.^[18] ont été les premiers à décrire l'utilisation chez l'enfant des aérosols de rhDNase dans la dyskinésie ciliaire primitive, avec des résultats qui semblent prometteurs. Une étude antérieure effectuée chez un patient plus âgé atteint d'un syndrome de Kartagener montre une amélioration rapide des symptômes gastro-intestinaux et de la fonction respiratoire après un traitement nébulisé par rhDNase^[44].

C) LES SOINS ORL

La désobstruction des voies aériennes supérieures par des lavages des fosses nasales au sérum physiologique, quotidiens voire pluriquotidiens en période de recrudescence, est d'une importance capitale. Il est suivi d'un mouchage par expiration nasale déclenchée en obstruant la bouche de l'enfant lors des cris. Chez l'enfant plus grand, dès 2-3 ans, la réalisation d'un mouchage correct doit être éduquée. L'apprentissage du mouchage doit se faire une narine après l'autre, bouche fermée, et de façon douce pour éviter les hyperpressions, nuisibles pour les oreilles et les sinus.

Le traitement médicamenteux de la polypose naso-sinusienne repose sur l'éviction des facteurs allergiques, une désensibilisation, une amélioration de la ventilation nasale et l'administration de corticoïdes par voie locale et d'anti-allergiques par voie locale et générale.

Le traitement chirurgical est indiqué en cas de persistance des polypes, malgré un traitement médical bien conduit, responsable d'une obstruction nasale.

D) L'ANTIBIOTHERAPIE

La lutte anti-infectieuse a contribué à améliorer le pronostic évolutif.

Pour les virus, seule la ribavirine est active contre le virus respiratoire syncytial.

Toutes poussées de surinfection bactérienne broncho-pulmonaire, suspectée sur l'aggravation clinique, radiologique et fonctionnelle, doivent être traitées de façon énergique par une antibiothérapie. Elle sera choisie en fonction du germe en cause, isolé sur les sécrétions bronchiques prélevées par bronchoscopie ou sur le produit d'expectoration obtenu après une séance de kinésithérapie, en fonction de l'antibiogramme et de sa diffusion dans les sécrétions bronchiques. La voie d'administration (orale, inhalée ou parentérale) est choisie en fonction du stade évolutif de la maladie et du germe identifié. Au cours de l'évolution, on pourra être amené à prescrire une antibiothérapie orale alternée au long court. En plus de leur activité antibactérienne, les macrolides possèdent une activité anti-inflammatoire et pourraient constituer une alternative intéressante.

Le principal micro-organisme pathologique retrouvé est l'*Haemophilus influenzae*, mais le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pneumoniae* sont également fréquents. La colonisation par le *Pseudomonas aeruginosa* est rare et requiert une antibiothérapie intensive intraveineuse et la considération à long terme d'un traitement antibiotique nébulisé.

E) TRAITEMENTS SUSCEPTIBLE D'ACCROITRE LA MOTILITE CILIAIRE

1) L'ATP

Des études montrent que l'apport d'ATP ou ATPase, à des doses bien supérieures à celles nécessaires à l'activité de cils normaux, peut restaurer la motilité de cils présentant une absence de bras de dynéine. Forrest et al.^[63] ont décrit une réactivation de cils immobiles provenant de patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive, à un niveau équivalent ou légèrement supérieur que l'activité spontanée observée chez les sujets normaux, par la perfusion d'ATP.

2) La corticothérapie

Les corticoïdes locaux comme le budésonide et la bétaméthasone n'ont pas d'effet négatif sur le transit ou la fonction ciliaire in vivo, mais inhibent les cils in vitro. Ils pourraient entraîner des désordres du transit après un usage prolongé. Les corticoïdes locaux à fortes doses sont utiles dans certaines situations comme la polypose naso-sinusienne.

L'effet direct de la corticothérapie orale sur la clairance muco-ciliaire n'a pas pu être vérifié. L'étude de l'effet de la corticothérapie orale sur la clairance mucociliaire a été effectuée chez des patients asthmatiques asymptomatiques. Comparativement au groupe contrôle, une amélioration a été observée.

3) Les parasympatholytiques

L'atropine diminue la clairance mucociliaire chez l'homme^[64]. L'atropine diminue également le volume des sécrétions bronchiques sans modifier la rhéologie du mucus, que se soit chez le sujet sain ou chez les malades atteints de bronchite chronique avec hypersécrétion^[120].

Par contre, le bromure d'ipratropium inhalé ne modifie pas de façon significative l'épuration mucociliaire aux doses habituelles.

4) Les parasympathomimétiques

Les parasympathomimétiques entraînent une augmentation de la clairance mucociliaire due à la stimulation de la sécrétion des cellules à mucus^[182] et à une stimulation de la fréquence de battement^[91] mais leur effet bronchoconstricteur empêche leur utilisation en thérapeutique.

5) Les sympathicomimétiques

Le traitement inclut fréquemment l'utilisation régulière de β_2 -agonistes inhalés qui augmentent la fréquence de battement ciliaire des cellules épithéliales ciliées d'origine humaine in vitro^[45] et cet effet est dose-dépendant. Ces médicaments augmentent la clairance mucociliaire, mais ne parviennent pas à la normaliser chez les patients asthmatiques, bronchiteux chroniques ou atteints de mucoviscidose^[205].

L'inhalation de β 2-agonistes peut également entraîner une amélioration de la clairance mucociliaire par l'intermédiaire d'autres mécanismes comme la bronchodilatation et l'induction d'une sécrétion fluide^[168].

Un effet, en cas de dyskinésie ciliaire primitive, est encore inconnu mais il semble qu'en l'absence de bras de dynéine l'activité ciliaire ne soit pas stimulable^[27]. Leur effet bronchodilatateur reste de toute façon intéressant, après avoir fait la preuve de leur efficacité sur les tests fonctionnels de bronchodilatation. L'hyperréactivité bronchique pourrait jouer un rôle dans la pathogénie des bronchectasies en réduisant l'efficacité des mécanismes d'épurations, et ainsi en favorisant la colonisation bactérienne et l'inflammation^[34].

Ils sont souvent administrés par aérosols : nébulisateurs, aérosol-doseur, ou aérosol de poudre sèche en privilégiant les formes à libération prolongée. Phillips et al.^[149] ont démontré que, chez les enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive avec, à l'exploration fonctionnelle respiratoire, la présence d'un syndrome obstructif, l'exercice apparaît être un stimulus bronchodilatateur plus puissant que les β 2-agonistes, ces derniers pouvant rarement être responsable d'une bronchoconstriction. La durée de la réponse bronchodilatatoire secondaire à l'exercice est d'au moins 30 min. L'étude de Koh et al.^[109], effectuée chez 19 enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive, montre que le traitement par Salbutamol inhalé de façon régulière pendant 6 semaines n'entraîne pas d'aggravation de la fonction respiratoire ni d'augmentation de la sensibilité bronchique chez les sujets atteints de dyskinésie ciliaire primitive. Cette étude n'a pas mise en évidence d'effets adverses dans l'utilisation régulière de β 2-agonistes.

Ainsi, couplé à la kinésithérapie respiratoire, l'inhalation de β 2-agonistes constitue l'un des principes de base de la thérapie instauré dans la dyskinésie ciliaire primitive.

6) La théophylline

La théophylline entraîne une augmentation de la vitesse de transport muco-ciliaire in vivo et in vitro, surtout au niveau des gros troncs (trachée et bronches de gros calibre), et ses effets semblent indépendants de l'effet propre de la bronchodilatation. L'action de la théophylline semble plus évidente après une administration orale prolongée. L'effet est cependant modeste dans les bronchopathies chroniques. La théophylline agirait sur l'épuration mucociliaire en modifiant la qualité et la quantité du mucus sécrété par les glandes sous-muqueuses^[209].

La théophylline peut également intervenir en augmentant la fréquence ciliaire par l'intermédiaire d'une augmentation d'AMP cyclique intracellulaire. Elle diminuerait le battement du flagelle du spermatozoïde.

7) L'arginine

La fréquence de battement ciliaire est stimulée par la GMP cyclique et la prostaglandine E₂ endogène. Le NO augmente les concentrations de GMPc et aboutit à la libération de prostaglandine E₂^[178]. Ainsi, l'arginine, qui est un précurseur de la NO synthase, par l'augmentation du taux de NO dans les cellules épithéliales ciliées, peut moduler l'activité ciliaire par l'intermédiaire d'une augmentation de GMP cyclique et de prostaglandine E₂ (ou via d'autres mécanismes) menant à une augmentation de la fréquence de battement ciliaire et de la clairance mucociliaire chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive^[121].

8) L'azélastine

L'azélastine ou allergodyl[®] (anti-histaminique H1) entraîne une augmentation de la fréquence de battement ciliaire de façon dose-dépendante et prévient le ralentissement ciliaire après exposition à l'anhydride sulfureux[186].

F) L'ASSISTANCE RESPIRATOIRE

L'assistance respiratoire est adaptée au degré d'insuffisance respiratoire, indiquée soit en situation aiguë soit au stade de chronicité. L'oxygénothérapie est recommandée de nuit pour des périodes de désaturation sous 90 % pendant plus de 30 % du temps de sommeil et en permanence en cas de saturation en O₂ inférieure à 90 %, ou de PaO₂ inférieure à 50 mmHg au repos. La ventilation nasale entraîne une réduction de la fatigabilité des muscles respiratoires et une amélioration de l'évacuation des sécrétions bronchiques et est indiquée dans des situations d'hypoxie, d'hypercapnie, d'asthénie, de préparation à une transplantation.

G) TRAITEMENT CHIRURGICAL

1) ORL

L'attitude actuelle est moins interventionniste qu'auparavant. Le traitement chirurgical bien ciblé apporte cependant de bons résultats.

Le traitement de la sinusite résistante au traitement médical repose sur un geste chirurgical dont l'étendue (qui va de la désobstruction des méats à la sphéno-ethmoïdectomie) dépend de la symptomatologie et des données scanographiques et endoscopiques nasales. Plusieurs auteurs soulignent l'intérêt des méthodes endoscopiques et microchirurgicales par rapport aux méthodes radicales emportant la muqueuse (Caldwell-Luc), notamment en ce qui concerne la fonction muco-ciliaire post-opératoire.

Pour Denoyelle et al.^[43], chez les enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive, la tympanoplastie a une forte probabilité de succès et d'amélioration de l'audition, en dépit de la récurrence fréquente d'otite moyenne séreuse. La réparation de la perforation tympanique est indiquée dans cette population quand il existe une diminution significative de l'audition ou une otorrhée récurrente.

Autres : Polypectomie ou ethmoïdectomie en cas de polypose naso-sinusienne importante, résistante au traitement médical, et traitement de l'otite chronique séro-muqueuse par la mise en place d'aérateurs transtympaniques.

2) Pulmonaire

La chirurgie conventionnelle conserve un intérêt dans des indications particulières. La chirurgie d'exérèse est indiquée en cas de lésions bronchiques irréversibles, persistantes et résistantes aux traitements classiques, et très localisées. Les résultats sont bons. Elle sera effectuée après un bilan pré-opératoire et une bonne préparation du patient, sous couvert d'une antibiothérapie intraveineuse.

Les pneumothorax justifient un drainage pleural, une symphyse pleurale, ou une pleurectomie.

Les hémoptysies graves, sévères justifient le recours à l'embolisation sélective.

Chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire terminale, une transplantation pulmonaire ou cœur-poumon peut être proposée.

VIII)

ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR 13 PATIENTS

A) PRESENTATION DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 1985 à 2000 à l'hôpital d'enfants du CHU de Brabois à NANCY permettant de retenir 13 observations cliniques d'enfants et adolescents atteints de dyskinésie ciliaire primitive, dont six présentent un syndrome de Kartagener.

Le diagnostic de la dyskinésie ciliaire primitive repose sur une symptomatologie clinique évocatrice associant une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures, l'élimination des principaux diagnostics différentiels, et sur l'étude ciliaire en microscopie optique et électronique effectuée à distance d'une infection intercurrente.

Pour chaque patient, nous avons analysé les critères suivants :

- L'âge
- Le sexe
- L'origine ethnique
- Les antécédents familiaux
- La date d'apparition des premiers symptômes
- Le type de manifestations cliniques
- La présence d'un situs inversus
- Les manifestations ORL : rhinorrhée, sinusite, polypose naso-sinusienne, otite séromuqueuse chronique, présence des sinus frontaux
- Les anomalies radiologiques : le type de lésions, leur localisation, leur diffusion à la radiographie pulmonaire standard et au scanner thoracique.
- L'exploration fonctionnelle respiratoire avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs
- La colonisation bactérienne des crachats
- La date du diagnostic
- La localisation du prélèvement des cils épithéliaux, bronchique ou nasal, et son type, brossage ou biopsie
- Les résultats de l'étude ultrastructurale
- Le suivi à long terme : fréquence des épisodes de surinfection, développement staturo-pondéral, suivi radiologique et fonctionnelle respiratoire.

Les données collectées sont inégales et inconstantes selon les observations, et certaines données concernant le suivi à long terme et l'analyse ciliaire manquent du fait de problèmes rencontrés dans le suivi de certains patients.

B) COMPTES RENDUS D'OBSERVATION

Cas clinique N°1

Nom : BER

Prénom : Fa

Née le 21.02.1989 à Nancy – France ; origine Algérienne

Sexe : Féminin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux de troubles respiratoires et personnels durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale.

Début : Enfant hospitalisé pour la première fois dans le service de pédiatrie en août 1993 pour pneumopathie récidivante de la base gauche.

Sur le plan clinique : l'enfant a un bon état général. La croissance staturo-pondérale est satisfaisante.

On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Sur le plan ORL, on note une rhinite chronique. Une adéno-amygdalectomie a été réalisée du fait d'une hypertrophie amygdalienne importante.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : montre un syndrome bronchique prédominant dans le territoire du lobe inférieur gauche. Absence de situs inversus.
- Scanner thoracique : objective une maladie bronchectasique majeure du lobe inférieur gauche avec des lésions moins importantes au niveau des lobes supérieurs droit et gauche, associée à une atélectasie sous-segmentaire plane du lobe moyen et à une atélectasie plane du segment inférieur du LSG.
- Bronchographie : montre une augmentation de calibre moniliforme de la pyramide basal gauche, la Nelson étant normale. Au niveau de la lobaire supérieure gauche, la culmine et la lingula sont également augmentées de calibre de façon modérée, sans déformation. Le lobe moyen est normal.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : l'EFR réalisée en 1994 est normale.
- Bilan allergologique : non fait
- Test de la sueur : il est normal à 31 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal. Le dosage pondéral des immunoglobulines montre un taux élevé pour les IgG à 20,8 g/l, les IgA sont normales à 3,02 g/l de même que les IgM à 4 g/l.

- Endoscopie bronchique : confirme l'absence d'anomalie de systématisation bronchique, d'obstruction bronchique notamment par un corps étranger ou une compression extrinsèque. Par contre, de nombreuses sécrétions purulentes sont aspirées, particulièrement au niveau du lobe inférieur gauche, au niveau desquelles sont isolées 10^3 Haemophilus parainfluenzæ β -lactamase positif. La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

Analyses ciliaires : l'analyse ciliaire a été effectuée en 1994.

- Brossage nasal : il met en évidence de rares cellules ciliées dont le battement apparaît nul ou très ralenti.
- Biopsie de la muqueuse nasale : la muqueuse nasale est le siège d'une inflammation subaiguë aspécifique et d'une métaplasie épithéliale ne permettant pas d'étudier les cils vibratiles.

Conduite thérapeutique : elle reçoit durant 6 mois une kinésithérapie respiratoire intensive, un traitement fluidifiant et une antibiothérapie alternée qui n'apporte aucune amélioration clinique et radiologique. Une indication chirurgicale est alors retenue et une lobectomie inférieure gauche est réalisée en octobre 1994. Les suites post-opératoires sont simples et ultérieures modérées.

L'examen de la muqueuse bronchique en microscopie électronique sur la pièce de lobectomie révèle l'absence des bras internes de dynéine, en faveur d'une dyskinésie ciliaire primitive.

Evolution : 6 ans après sa lobectomie

Clinique : diminution des infections bronchiques et Fazia ne reçoit actuellement aucun traitement de fond en dehors de la poursuite de la kinésithérapie respiratoire.

Radiologique : la radiographie pulmonaire montre une amélioration du syndrome bronchique. Le scanner thoracique de juin 2000 montre une maladie bronchiectasique cylindrique minimale des territoires restants avec une diminution de l'atélectasie plane du lobe moyen et du segment inférieur du LSG. Le scanner des sinus est normal.

Fonctionnelle respiratoire : l'EFR de mai 97 retrouve un discret syndrome restrictif isolé, sans trouble de la capacité de diffusion pulmonaire avec une CV à 79 %, un VEMS à 84 %, un DEM_{25-75} à 105 %, et un DEM_{50} à 102 %.

Cas clinique N°2

Nom : MEN

Prénom : FI

Née le 01.10 1985 à Pont à Mousson – France

Sexe : Masculin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires et personnel durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale.

Début : toux chronique productive présente tôt dans la période post-natale. Présence d'une maladie bronchectasique du lobe inférieur droit découvert en 1988 sur une suspicion de pneumopathie infectieuse d'évolution peu favorable sous traitement antibiotique.

Sur le plan clinique : l'enfant a un état général moyen. Il existe un léger retard de croissance staturo-pondérale à - 1 DS pour le poids et la taille.

On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Sur le plan ORL, on note une rhinite chronique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : absence de situs inversus. Présence d'un syndrome bronchique diffus prédominant au lobe inférieur droit avec atélectasie du lobe inférieur droit
- Scanner thoracique : met en évidence une maladie bronchectasique diffuse prédominante au lobe inférieur droit avec atélectasie du lobe inférieur droit.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : retrouve un syndrome obstructif modéré non réversible par les β 2-mimétiques avec une CV à 81 %, un VEMS à 65 %, un DEM_{25-75} à 41 %, et un DEM_{50} à 51 % en janvier 1998.
- Bilan allergologique : les tests cutanés allergiques sont négatifs. Pas d'augmentation des IgE sériques totales, ni d'hyperéosinophilie.
- Test de la sueur : il est normal à 28 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal. Le dosage pondéral des immunoglobulines montre un taux élevé pour les IgG à 19 g/l, les IgA sont normales à 3,63 g/l de même que les IgM à 0,94g/l. Le dosage des sous-classes d'IgG montre un taux élevé des IgG 1, 2 et 3 et un taux diminué des IgG 4. Le dosage des sous-populations lymphocytaires est sans particularités.
- Endoscopie bronchique : confirme l'absence d'anomalie de systématisation bronchique, d'obstruction bronchique notamment par un corps étranger ou une compression extrinsèque. Par contre, la muqueuse bronchique de tout l'arbre droit présente une inflammation de grade III avec des sécrétions abondantes, purulentes et visqueuses, au

niveau desquelles sont isolées 10^6 Haemophilus influenzae β -lactamase positif et 2.10^6 Streptococcus pneumoniae . La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

- Scintigraphie pulmonaire montre une ventilation de 33 % à droite contre 67 % à gauche et une perfusion de 31 % à droite et de 69 % à gauche, les anomalies étant plus importantes dans l'hémichamp thoracique inférieur droit.

Analyses ciliaires :

Une première biopsie de la muqueuse nasale a mis en évidence une motilité ciliaire quasi normale et ainsi il n'avait pas été effectué d'analyse ultrastructurale.

Examen anatomopathologique, demandé de manière systématique, de la muqueuse bronchique effectuée en mars 1998 sur la pièce chirurgicale : l'examen en microscopie électronique montre une absence des bras internes de dynéine et une désaxation du doublet microtubulaire central, responsable d'une immotilité ciliaire.

Conduite thérapeutique : il reçoit durant 4 mois une kinésithérapie respiratoire intensive, un traitement fluidifiant et une antibiothérapie alternée qui n'apporte aucune amélioration clinique et radiologique. Une indication chirurgicale est alors retenue et une bilobectomie moyenne et inférieure droite est réalisée en mars 1998. Les suites post-opératoires sont simples.

Evolution :

Clinique : persistance des épisodes de surinfections broncho-pulmonaires et ORL fréquents malgré une kinésithérapie respiratoire quotidienne, une aérosolthérapie biquotidienne et une antibiothérapie alternée qui vont par la suite être moins fréquentes. Développement d'une otite chronique séro-muqueuse bilatérale.

Radiologique : le scanner thoracique du mois de juin 2000 montre la persistance d'une maladie broncheectasique moniliforme des deux lobes supérieurs, le lobe inférieur gauche restant relativement épargné, associée à une distension du lobe supérieur droit.

Fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif modéré en amélioration avec distension thoracique avec une CV à 78 %, un VEMS à 75 %, un DEM_{25-75} à 55 %, et un DEM_{50} à 58 %.

Cas clinique N°3 Syndrome de Kartagener

Nom : SUT

Prénom : Ar

Née le 31.10.1978 à Thionville -- France

Sexe : Masculin

Antécédents : Pas d'antécédents familiaux respiratoires (en dehors de son frère). Pas de consanguinité parentale.

Cardiopathie congénitale :

- Avec situs inversus complet, ventricule droit à double issue avec CIV sous-aortique, foramen ovale perméable ;
- Un cerclage palliatif a été effectué à l'âge de 2 mois, puis une anastomose de Blalock Taussig à gauche à l'âge de 2 ans ;
- La correction chirurgicale a eu lieu en mars 1983 associant une ventriculotomie, une fermeture de la CIA, une suppression de l'anastomose de Blalock Taussig et du cerclage de l'artère pulmonaire.

Sur le plan clinique :

Respiratoire : Revu en 1989 pour une broncho-pneumopathie récidivante depuis plus d'un an. On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

ORL : rhinite chronique mucopurulente ; otites aiguës à répétitions ; mastoïdite droite ; otite chronique séro-muqueuse bilatérale compliquée d'une otite cholestéatomateuse droite ; surdité de transmission. Paracentèse et amygdalectomie en 83. Drains transtympaniques.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : met en évidence un syndrome bronchique bilatéral prédominant au lobe inférieur droit. Situs inversus complet.
- Radiographie des sinus : objective une agénésie des sinus frontaux et une opacité bilatérale des sinus maxillaires
- Scanner thoracique : montre une maladie broncheectasique au niveau du lobe inférieur droit avec épaissement des parois bronchiques au niveau du lobe supérieur droit, une atélectasie au niveau du segment médian du lobe moyen avec des images de dilatation des bronches et une dilatation des bronches au niveau du lobe inférieur gauche
- Exploration fonctionnelle respiratoire : retrouve une augmentation de la CRF et des indices de distension, une augmentation des résistances spécifiques des voies aériennes et un syndrome obstructif modéré à prédominance distale non réversible par les β 2-mimétiques.
- Bilan allergologique : non fait
- Test de la sueur : non fait
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal.
- Endoscopie bronchique : retrouve le situs inversus, confirme l'absence d'obstruction bronchique notamment par un corps étranger ou une compression extrinsèque. La

muqueuse bronchique présente une inflammation de grade II avec des sécrétions très abondantes, purulentes, épaisses, adhérentes au niveau desquelles sont isolées 10^6 Haemophilus influenzae β -lactamase négatif. La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

- Bronchographie : retrouve à gauche une bronche souche, une bronche lobaire inférieure et un tronc intermédiaire très dilatées avec une dilatation des bronches diffuse, irrégulière, et à droite, une dilatation des bronches moniliforme de la lobaire inférieure (la lobaire supérieure étant épargnée)
- Scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation : montre une élimination globale du Xenon de 82 %, 84 % à droite et 81 % à gauche. Les deux bases pulmonaires ventilent moins bien que le reste du poumon et il existe une atteinte ventilatoire préférentielle au niveau de la partie inférieure du poumon droit, la vitesse de perfusion étant quant à elle normale avec un discret retard au niveau de la base droite.

Analyses ciliaires :

- Brossage nasal effectué en 1989 : l'étude dynamique du battement ciliaire sur le produit du brossage nasal recueilli sur milieu de Menezzo montre, après l'étude de viabilité qui retrouve 40 % d'éléments cellulaires vivants, une absence de mouvements ciliaires en faveur d'une akinésie ciliaire.
- L'étude en microscopie électronique montre un aspect d'inflammation chronique de la muqueuse nasale sans cils vibratiles intacts.
- Pas d'identification d'arguments en faveur d'une immotilité ciliaire.

Conduite thérapeutique : il bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, une aérosolthérapie, un traitement fluidifiant et une antibiothérapie alternée.

Evolution :

Clinique : persistance des épisodes de surinfections bronchiques et ORL à répétitions. Suivi très irrégulier. Non compliance thérapeutique. Revu en 2000 dans un état d'altération de l'état général, maigre, encombrement des voies aériennes importants avec expectoration très purulente et notion d'épisodes hémoptoïques.

Radiologique : maladie bronchectasique épargnant seulement le lobe supérieur droit

Fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif proximal et distal, aggravé, avec augmentation des indices de distension, non amélioré par les β 2-mimétiques.

Cas clinique N°4

Nom : SUT

Prénom : Je

Née le 28.09.1976 à Thionville – France

Sexe : Masculin

Antécédents : Pas d'antécédents familiaux respiratoires (en dehors de son frère). Pas de consanguinité parentale.

Antécédents personnels : pas de détresse respiratoire durant la période néonatale. Méningite purulente à Pneumocoque en mars 1977. Nombreuses hospitalisations de 1978 à 1984 pour otite aiguë, broncho-pneumopathie infectieuse. Pneumonie franche lobaire aiguë en 1984. Le bilan évoque une maladie bronchectasique plurifocale.

ORL : adéno-amygdalectomie en 1983 ; otite chronique séro-muqueuse ; perforation tympanique bilatérale ; surdité de transmission bilatérale ; sinusite maxillaire bilatérale ; myringoplastie en 1987.

Début : Enfant vu en consultation pour la première fois en 1989 pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de sa dilatation des bronches.

Sur le plan clinique : l'enfant a un état général moyen. Il a un retard de croissance staturo-pondéral. On ne note pas d'hipocratisme digital ni de déformation thoracique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : syndrome bronchique bilatéral prédominant dans le territoire du lobe moyen.
- Scanner thoracique : maladie bronchectasique diffuse de type concentrique, prédominante dans le lobe moyen.
- Bronchographie : montre à droite une dilatation des bronches cylindrique de la segmentaire ventrale de la lobaire supérieure, une DDB moniliforme de la lobaire moyenne et une DDB cylindrique paracardiaque et de la segmentaire postérieure de la pyramide basale. A gauche, il existe une DDB cylindrique de la lobaire inférieure.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : l'EFR en 1989 est considérée comme normale.
- Bilan allergologique : Pas d'hyperéosinophilie. Le dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes est négatif.
- Test de la sueur : il est normal à 18 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal. Le dosage pondéral des immunoglobulines montre un taux élevé pour les IgG à 18,4 g/l, les IgA sont normales à

1,13 g/l de même que les IgM à 2,19g/l. Le dosage des sous-populations lymphocytaires, des sous-classes d'IgG et du complément sont sans particularités.

- L'ECBC retrouve 5.10^7 Haemophilus influenzae β -lactamase négatif et 10^6 pneumocoque.
- Endoscopie bronchique : non faite.
- La scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation : montre une élimination du Xenon de 88 % à droite et 79 % à gauche satisfaisante, mais l'élimination est nettement ralentie au deux bases surtout à gauche, la perfusion étant quant à elle normale.

Analyses ciliaires :

Brossage nasal effectué en 1989 : l'analyse dynamique en microscopie optique révèle une réduction importante du battement ciliaire en amplitude et en fréquence avec conservation de la structure rigide du cil, en faveur d'une akinésie ciliaire.

Conduite thérapeutique : il bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, un traitement fluidifiant et une antibiothérapie séquentielle, instaurés au cours des épisodes de surinfections.

Evolution :

Clinique : persistance de nombreux épisodes de surinfections broncho-pulmonaires et ORL. Suivi très irrégulier. Non compliance thérapeutique.

Radiologique : aggravation des lésions radiologiques avec une dilatation des bronches kystique du LSD, du lobe moyen et du LID, associée à une augmentation du diamètre bronchique des LSG et LIG.

Fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif proximal et distal non réversible sous β 2-mimétiques, avec une augmentation des indices de distension avec une CV à 91 %, un VEMS à 76 %, un DEM_{25-75} à 64 %, et un DEM_{50} à 65 % en 1992.

Cas clinique N°5 Syndrome de Kartagener

Nom : HER

Prénom : Ch

Née le 18.11.1984 à Nancy – France

Sexe : Masculin

Antécédents : Pas d'antécédents familiaux respiratoires. Pas de consanguinité parentale.

Cardiopathie congénitale : Diagnostiquée en période néonatale sur une détresse respiratoire aiguë, associant une coarctation de l'aorte pré-ductale, un retour veineux cave supérieur dans l'azygos, ayant bénéficiée d'une intervention chirurgicale de type Crafoord associée à une ligature du canal artériel à 14 jours de vie.

Il s'y associe, par ailleurs, un situs ambigu viscéral, un mésentère commun, une hypoplasie pulmonaire lobaire supérieure gauche compliquée d'une évolution emphysémateuse nécessitant le recours à une lobectomie supérieure gauche en janvier 1988, une hypotrophie staturo-pondérale pour laquelle a été mise en place une gastrostomie pour nutrition entérale à débit continue, des manifestations allergiques à la Rocéphine®.

Sur le plan clinique : Bronchopneumopathies infectieuses aiguës à répétitions, dont la fréquence a légèrement diminuée à la suite de la lobectomie associées à une toux chronique productive dont le traitement repose essentiellement sur la kinésithérapie respiratoire et l'antibiothérapie séquentielle. Il apparaît par la suite une hyperréactivité bronchique puis une maladie bronchectasique.

Sur le plan ORL : rhinite chronique, otites moyennes aiguës et angines aiguës à répétition, ayant nécessité une adéno-amygdalectomie, sinusite maxillaire bilatérale avec ethmoïdectomie bilatérale en 1997, surdité de transmission bilatérale avec pose de drains transtympaniques. Apparition par la suite d'une polypose nasale dont le traitement initial est médical.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : syndrome bronchique prédominant dans le lobe inférieur gauche.
- Scanner thoracique : en 1994, montre un syndrome interstitiel bilatéral prédominant à gauche associés à une dilatation des bronches surtout basale gauche.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : montre un syndrome restrictif et obstructif réversible sous β 2-mimétiques avec une CV à 62 %, un VEMS à 62 %, un DEM₂₅₋₇₅ à 39 %, et un DEM₅₀ à 39 % en 1992.
- Bilan allergologique : négatif
- Test de la sueur : normal
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal, de même que le dosage pondéral des immunoglobulines. A noter, la mise en évidence d'un déficit en IgG2 en 1990 traité pendant moins d'un an par des injections de gammaglobulines. Il n'a plus été retrouvé par la suite. Pas de déficit immunitaire.
- Endoscopie bronchique : retrouve le moignon de la lobectomie supérieure gauche où l'on individualise l'éperon entre la lingula et la culminale, confirme l'absence d'obstruction bronchique notamment par un corps étranger ou une compression extrinsèque. La muqueuse bronchique présente une inflammation de grade I à droite avec des sécrétions peu abondantes, purulentes, très adhérentes au niveau desquelles sont isolées 10^5

Haemophilus parainfluenzæ β -lactamase négatif et 3.10^5 Streptococcus pneumoniae. La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

Analyses ciliaires :

L'examen en microscopie électronique des biopsies de la muqueuse bronchique effectuées en 1998 retrouvent un épithélium localement altéré avec une ciliature atrophique et présence d'altérations internes à type d'absence des bras internes de dynéine ou de présence de microtubules surnuméraires.

Conduite thérapeutique : il bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, un traitement fluidifiant et une antibiothérapie séquentielle, instaurés au cours des épisodes de surinfections.

Evolution :

Clinique : amélioration clinique avec diminution de l'encombrement respiratoire et des épisodes de surinfections. Stable sur le plan cardiaque.

Radiologique : absence d'aggravation des lésions scannographiques au dernier contrôle de 1998 avec un syndrome interstitiel associant un épaississement septal et des plages de verre dépoli du LSG, une dilatation des bronches du LIG et LID avec un début d'emphysème à droite.

Fonctionnelle respiratoire : syndrome restrictif et obstructif d'aggravation lentement progressive non réversible sous β_2 -mimétiques avec une CV à 64 %, un VEMS à 57 %, un DEM_{25-75} à 30 %, et un DEM_{50} à 34 % en 2000.

Cas clinique N°6 Syndrome de Kartagener ?

Nom : VAI

Prénom : Lo

Née le 13.08.1990 à Thionville – France

Sexe : Féminin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires et personnel durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale. Agénésie du mamelon gauche.

Début : Toux chronique productive depuis décembre 1993 associée à une rhinite chronique et à une dextrocardie révélée sur la radiographie pulmonaire.

Sur le plan clinique : l'enfant est en bon état général. La croissance staturo-pondérale est régulière. On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : montre un syndrome bronchique prédominant dans les lobes inférieurs droit et gauche avec une atélectasie en bande dans le lobe inférieur gauche et un épanchement pleural modéré droit. On retrouve la dextrocardie. On note une augmentation de la transparence dans l'hémichamp inférieur gauche par hypoplasie pectorale associée.
- Scanner thoracique : il n'y a pas d'arguments en faveur d'une dilatation des bronches mais coopération ventilatoire impossible.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : normale
- Bilan allergologique : pas d'hyperéosinophilie. Les tests cutanés seraient négatifs. Phadiatop positif.
- Test de la sueur : il est normal à 14 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal.
- Endoscopie bronchique : non faite

Analyses ciliaires : non réalisée en raison de la rhinite avec sécrétion importante.

Perdue de vue

Cas clinique N°7 Syndrome de Kartagener

Nom : LAU

Prénom : Th

Née le 11.11.1978 à Pointe noire – France

Sexe : Masculin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires. Pas de consanguinité parentale.

Cardiopathie congénitale : Diagnostiquée en période néonatale associant un cœur univentriculaire type gauche sur situs inversus et dextrocardie, une absence de connexion atrio-ventriculaire à droite, une sténose sous-pulmonaire et une atrésie mitrale.

Opération de type Blalock-Hanlon et Blalock-Taussig gauche en 1979, Blalock-Deleval droit en 1985, tube aorto-pulmonaire entre l'isthme aortique et l'artère pulmonaire droite en 1987.

Sur le plan clinique : Infections des voies aériennes supérieures et inférieures récidivantes depuis la naissance, avec initialement des manifestations ORL prédominantes (nécessitant 3 adénoïdectomies, une amygdalectomie et pose de drains transtympaniques) aboutissant à une otite chronique séro-muqueuse avec otorrhée purulente, puis à partir de 1987 surinfections broncho-pulmonaires à répétition avec encombrement bronchique persistant.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : syndrome bronchique diffus prédominant aux deux bases.
- Radiographie des sinus : montre une agénésie des sinus frontaux et une sinusite maxillaire bilatérale.
- Scanner thoracique : en 1990, met en évidence une maladie bronchectasique dans le territoire postéro-basal nettement prédominante au lobe inférieur gauche.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : montre la présence d'un syndrome obstructif à prédominance distale, aggravé par l'acétylcholine, partiellement réversible sous β 2-mimétiques avec une CV à 76 %, un VEMS à 83 %, un DEM₂₅₋₇₅ à 55 %, et un DEM₅₀ à 54 % en 1990.
- Bilan allergologique : pas d'hyperéosinophilie. Les IgE totales sont élevées à 200 UI/l, avec une négativité des IgE spécifiques vis à vis des pneumallergènes.
- Test de la sueur : il est normal à 26 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal. Le dosage pondéral des Ig montre un taux élevé d'IgG à 21,8 g/l. Les dosages des sous-classes d'IgG et du complément sont normaux. Le reste du bilan immunitaire est normal.
- Endoscopie bronchique : non faite
- L'ECBC retrouve la présence de colonies de *Pseudomonas aeruginosa* de type muqueux en 1989, en 1996 et en 1999. Les autres germes retrouvés sont : *Haemophilus parainfluenzæ* β -lactamase négatif, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

Analyses ciliaires :

Le brosseur nasal et la biopsie de la muqueuse nasale n'ont pas été concluantes du fait de l'inflammation. Il n'y a pas eu d'autres analyses ciliaires effectuées.

Conduite thérapeutique : l'enfant bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, une aérosolthérapie, un traitement fluidifiant, et une antibiothérapie séquentielle puis continue.

Evolution :

Clinique : amélioration de la symptomatologie respiratoire et diminution des épisodes de surinfection. Survenue de malaises avec céphalées et troubles visuels étiquetés migraine. Persistance de l'otorrhée mucopurulente bilatérale qui a disparue avec l'âge (le bilan ne montre pas de surdité) et d'une rhinite chronique.

Radiologique : montre en 1996 une stabilité des images de dilatation des bronches cylindrique aux lobes inférieurs, majoration au niveau du lobe moyen, les lobes supérieurs droit et gauche étant épargnés.

Fonctionnelle respiratoire : persistance d'un syndrome obstructif proximal et distal stable avec une CV à 72 %, un VEMS à 69 %, un DEM₂₅₋₇₅ à 59 %, et un DEM₅₀ à 67 % en 1999.

Cas clinique N°8 Syndrome de Kartagener

Nom : LAL

Prénom : Pi

Née le 31.08.1989 à Metz- France

Sexe : Masculin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires et personnel durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale.

Début : Situs inversus complet, évoqué en anténatal, rapidement associé à des épisodes d'infections ORL récidivantes aboutissant à une otite séro-muqueuse avec otorrhée persistante puis à une toux chronique productive avec à un encombrement des voies aériennes inférieures.

Sur le plan clinique : l'enfant est en bon état général. La croissance staturo-pondérale montre un ralentissement de la courbe pondérale à partir de 6 ans. On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : montre le situs inversus avec un syndrome bronchique prédominant dans la lingula et le lobe inférieur à droite et au niveau du lobe inférieur gauche
- Scanner thoracique : initial retrouve une atélectasie sous-segmentaire antéro-basale droite, sans signe évident de dilatation des bronches.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : est normale.
- Bilan allergologique : Il existe une hyperéosinophilie. Les tests cutanés allergiques sont positifs vis à vis des acariens, confirmés par les RAST de classe 1 pour les acariens, associés à une augmentation des IgE totales.
- Test de la sueur : il est normal à 46 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal, de même que le dosage pondéral des Ig.

- Endoscopie bronchique : retrouve le situs inversus, confirme l'absence d'obstruction bronchique notamment par un corps étranger ou une compression extrinsèque. La muqueuse bronchique présente une inflammation avec des sécrétions abondantes, purulentes, épaisses, adhérentes de tout l'arbre bronchique au niveau desquelles sont isolées *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*. La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

Analyses ciliaires :

Biopsie de la muqueuse bronchique effectuée en 1995 : met en évidence une atrophie pouvant aller jusqu'à l'absence des bras internes de dynéine, avec une légère désaxation du doublet central et parfois un doublet périphérique remplacé par un seul tubule.

Conduite thérapeutique : l'enfant bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, une aérosolthérapie, un traitement fluidifiant, et une antibiothérapie séquentielle.

Evolution :

Clinique : otite chronique avec pose de drains transtympaniques et otorrhée purulente gauche persistante plusieurs années. Surinfection rhinosinusienne à répétition. Absence de polypose nasal. Sur le plan respiratoire, plusieurs épisodes de surinfections broncho-pulmonaires peu fréquentes.

Radiologique : montre par la suite une maladie bronchectasique bibasale surtout au niveau paracardiaque droit, stable sur les différents contrôles.

Fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif à prédominance distale avec augmentation des indices de distension, non réversible sous β 2-mimétiques avec une CV à 101 %, un VEMS à 82 %, un DEM₂₅₋₇₅ à 45 %, et un DEM₅₀ à 52 % en 2000.

Cas clinique N°9

Nom : THI

Prénom : Ma

Née le 01.12.1990 à Nancy – France

Sexe : Masculin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires (en dehors de son frère) et personnel durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale.

Début : Rhinopharyngites à répétition depuis la naissance associées à une toux chronique productive avec encombrement des voies aériennes inférieures. Otites à répétition nécessitant une adénoïdectomie et une paracentèse bilatérale. Survenue de plusieurs épisodes de broncho-pneumopathies dyspnéiques aiguës, pour lesquels le diagnostic d'asthme du nourrisson a été

porté dont les crises étaient rythmées par les épisodes infectieux. Asthme difficile à équilibrer.

Sur le plan clinique : l'enfant est en bon état général. La croissance staturo-pondérale est régulière. On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : normale ou syndrome bronchique. Absence de situs inversus.
- Scanner thoracique : ne met pas en évidence de maladie bronchectasique.
- Scanner des sinus : met en évidence une pansinusite (maxillaire, sphénoïdale et ethmoïdale).
- Exploration fonctionnelle respiratoire : normale initialement puis syndrome obstructif à prédominance distale réversible à la prise de β 2-mimétiques avec une légère augmentation des indices de distension avec une CV à 87 %, un VEMS à 77 %, un DEM_{25-75} à 54 %, et un DEM_{50} à 80 % en 1996.
- Bilan allergologique : les tests cutanés allergiques sont positifs vis à vis du pollens des graminées et de l'alternaria, confirmé par des RAST de classe 4 pour les pollens de graminées et de classe 2 pour l'alternaria.
- Test de la sueur : normal à 40 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normale. Le bilan retrouve initialement une diminution des IgG, notamment des IgG4, avec recours à des injections de γ -globulines pendant 6 mois.
- ORL : mise en évidence d'une polypose nasale en 1996. Intervention chirurgicale en 1998 : nasalisation bilatérale pour pansinusite chronique avec polypose stade III à gauche et stade I à droite. Otite séromuqueuse bilatérale avec hypoacousie.
- Endoscopie bronchique : non faite
- L'ECBC montre la présence d'*Haemophilus influenzae* et parainfluenzæ β -lactamase négatif et de *Streptococcus pneumoniae*. Le bacille pyocyanique a été mis en évidence en 1997. La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

Analyses ciliaires :

Biopsie de la muqueuse nasale en 1998 : montre une atrophie ou une absence des bras de dynéine avec une altération de la répartition ciliaire et parfois formation de mégacils.

Conduite thérapeutique : l'enfant bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, une aérosolthérapie, un traitement de fond de son hyperréactivité bronchique, un traitement fluidifiant, et une antibiothérapie séquentielle.

Evolution :

Clinique : épisodes de surinfection broncho-respiratoire peu fréquent. Otite séro-muqueuse chronique bilatérale avec hypoacousie de transmission, d'où pose de drains transtympaniques.

Radiologique : début de maladie bronchectasique cylindrique des deux lobes inférieurs sur le scanner thoracique de mai 2000.

Fonctionnelle respiratoire : l'EFR réalisée en 2000 est normale avec une CV à 90 %, un VEMS à 91 %, un DEM₂₅₋₇₅ à 98 %, et un DEM₅₀ à 118 %.

Cas clinique N°10

Nom : THI

Prénom : Al

Née le 19.07.1997 à Nancy – France

Sexe : Masculin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires (en dehors de son frère) et personnel durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale.

Début : broncho-pneumopathies dyspnéisantes aiguës dans le cadre d'un encombrement bronchique chronique à répétition associées à des épisodes d'infections ORL récidivantes avec rhinorrhée chronique, ayant fait porter le diagnostic d'asthme du nourrisson. Asthme difficile à équilibrer.

Sur le plan clinique : l'enfant est en bon état général. La croissance staturo-pondérale est régulière. On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : met en évidence un syndrome bronchique bilatéral prédominant au LID. Pas de situs inversus.
- Scanner thoracique : non fait
- Exploration fonctionnelle respiratoire : non faite (enfant trop jeune)
- Bilan allergologique : Pas d'hyperéosinophilie. Les tests cutanés allergiques sont négatifs.
- Test de la sueur : normal à 15 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal, de même que le dosage pondéral des Ig
- Endoscopie bronchique : non faite

Analyses ciliaires : prévue

Conduite thérapeutique : l'enfant bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, une aérosolthérapie, un traitement de fond de son hyperréactivité bronchique, un traitement fluidifiant, et une antibiothérapie séquentielle.

Evolution :

Clinique : favorable avec diminution des épisodes aigus et de surinfections. Une adéno-amygdalectomie est envisagée.

Radiologique : syndrome bronchique diffus stable.

Cas clinique N°11

Nom : BEN

Prénom : Li

Née le 12.01.1983 à Nancy – France. Origine algérienne.

Sexe : Féminin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires et personnel durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale.

Début : à partir de 3 ans, épisodes de broncho-pneumopathies dyspnéiques aiguës à répétition dont le diagnostic initial était asthme allergique de l'enfant. Asthme difficile à équilibrer. Il est associé à une symptomatologie ORL chronique à type de rhinorrhée, d'otites.

Sur le plan clinique : l'enfant est en bon état général. La croissance staturo-pondérale est régulière. On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : syndrome bronchique diffus prédominant aux bases.
- Radiographie des sinus : agénésie des sinus frontaux et une sinusite maxillaire bilatérale.
- Scanner des sinus : absence des sinus frontaux et présence d'un petit polype dans le sinus maxillaire droit.
- Scanner thoracique : montre une maladie bronchectasique moniliforme dans les territoires lobaires supérieurs droit et gauche et inférieurs droit et gauche, associées à une atélectasie sous-segmentaire du segment latéral interne du lobe moyen.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif modéré avec une légère augmentation des indices de distension, réversible sous β 2-mimétiques, avec une CV à 94 %, un VEMS à 81 %, un DEM₂₅₋₇₅ à 67 %, et un DEM₅₀ à 68 % en 1994.
- Bilan allergologique : montre l'existence d'une hyperéosinophilie, des tests cutanés allergiques positifs vis à vis des acariens, de la poussière, des phanères de chat et de chien,

confirmés par des RAST de classe 4 pour les chats, 3 pour les chiens et 2 pour les acariens, l'augmentation des IgE totales, et un phadiatop positif.

- Test de la sueur : normal à 11 mEq/l.
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal, de même que le dosage pondéral des Ig et des sous-classes d'IgG.
- La scintigraphie pulmonaire montre une répartition perfusionnelle anormale, hétérogène sans défaut localisé, 62 % à droite contre 38 % à gauche, et une efficacité ventilatoire normale.
- Endoscopie bronchique : non faite

Analyses ciliaires :

Biopsie de la muqueuse nasale en 1999 : 22 % des cellules possèdent des cils, généralement immobiles. 8 % des cellules ciliées présentent des mouvements désordonnés anormaux. Ces anomalies sont compatibles avec une dyskinésie ciliaire. Les rares cils ont une ultrastructure normale en microscopie électronique.

Conduite thérapeutique : l'enfant bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, une aérosolthérapie, un traitement de fond de son hyperréactivité bronchique, un traitement fluidifiant, et une antibiothérapie séquentielle puis continue.

Evolution :

Clinique : favorable sur le plan respiratoire avec diminution de la fréquence des épisodes aigus et de surinfections.

Radiologique : amélioration des lésions de dilatation des bronches, persistante cependant au niveau du lobe moyen et du lobe inférieur droit. On retrouve l'atélectasie partielle sous-segmentaire au niveau du lobe moyen.

Fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif distal modéré, stable, réversible sous β_2 -mimétiques avec une CV à 108 %, un VEMS à 95 %, un DEM_{25-75} à 65 %, et un DEM_{50} à 70 % en 2000.

Cas clinique N°12

Nom : LAH

Prénom : Gh

Née le : 15.07.1981 à Saint-Avold – France. Origine marocainne

Sexe : Féminin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires (en dehors de son frère) et personnel durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale.

Début : infections ORL à répétition depuis la naissance (rhinite chronique, rhinopharyngites aiguës, otites aiguës) avec adénoïdectomie et amygdalectomie, paracentèse bilatérale et pose de drains transtympaniques bilatéraux, associées à des épisodes de broncho-pneumopathies dyspnéisantes aiguës à répétition, avec un retentissement sur la croissance staturo-pondérale.

Sur le plan clinique : l'enfant est en bon état général. La croissance staturo-pondérale montre un ralentissement de la croissance pondérale. On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : syndrome bronchique prédominant aux deux lobes inférieurs et du lobe moyen, avec accentuation de la trame bronchovasculaire.
- Scanner thoracique : montre des images de comblement alvéolaire au niveau des deux lobes inférieurs, avec une maladie bronchectasique prédominante au niveau du segment latéral du lobe moyen avec condensation alvéolaire.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif à prédominance distal réversible sous β 2-mimétiques avec une CV à 91 %, un VEMS à 75 %, un DEM_{25-75} à 65 %, et un DEM_{50} à 64 % en 1994.
- Bilan allergologique : négatif
- Test de la sueur : non fait
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal. Le dosage pondéral des Ig est normal, et les sous-classes d'IgG montrent une diminution des IgG4 (pas de traitement par gammaglobulines).
- Endoscopie bronchique : non fait
- L'ECBC retrouve la présence d'*Haemophilus influenzae* et parainfluenzæ β -lactamase négatif, de *Streptococcus pneumoniae* et de *Staphylococcus aureus*. La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

Analyses ciliaires : non effectuées

Conduite thérapeutique : l'enfant bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, un traitement de fond de son hyperréactivité bronchique, et une antibiothérapie séquentielle.

Evolution :

Clinique : persistance d'un encombrement bronchique modéré avec diminution des épisodes de surinfections. Evolution vers une otite chronique séro-muqueuse avec hypoacousie bilatérale.

Radiologique : collapsus cicatriciel du segment postéro-externe du lobe moyen au sein duquel il existe une dilatation des bronches, associé à une dilatation des bronches des deux lobes inférieurs et linguale.

Fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif à prédominance distal réversible sous β 2-mimétiques puis non réversible, avec augmentation des indices de distension, mais légèrement aggravé avec une CV à 86 %, un VEMS à 78 %, un DEM_{25-75} à 47 %, et un DEM_{50} à 46 % en 2000.

Cas clinique N°13 Syndrome de Kartagener

Nom : LAH

Prénom : Ac

Née le 26.02.1983 à Saint-Avold – France. Origine marocaine

Sexe : Masculin

Antécédents : Absence d'antécédents familiaux respiratoires (en dehors de sa sœur) et personnel durant la période néonatale. Pas de consanguinité parentale.

Début : infections ORL à répétition depuis l'âge de 1 mois (rhinite chronique, rhinopharyngites aiguës, otites aiguës) avec adénoïdectomie et amygdalectomie, paracentèse bilatérale, associées à des épisodes de broncho-pneumopathies dyspnéiques aiguës à répétition. Le bilan a mis en évidence un situs inversus complet.

Sur le plan clinique : l'enfant est en bon état général. La croissance staturo-pondérale est régulière. On ne note pas d'hippocratisme digital ni de déformation thoracique.

Résultats des investigations complémentaires :

- Radiographie pulmonaire : syndrome bronchique basal bilatérale
- Scanner thoracique : montre, en 1990, une maladie broncheectasique prédominante au lobe inférieur gauche et au lobe moyen avec un doute en LSD dans sa partie inférieure paracardiaque.
- Exploration fonctionnelle respiratoire : met en évidence un syndrome obstructif proximal et distal réversible sous β 2-mimétiques avec une CV à 78 %, un VEMS à 51 %, un DEM_{25-75} à 41 %, et un DEM_{50} à 35 % en 1990.
- Bilan allergologique : négatif.
- Test de la sueur : normal
- Sur le plan immunitaire : l'hémogramme est normal, de même que le dosage pondéral des Ig et celui du complément. Les sous-populations lymphocytaires sont sans particularités.

- Endoscopie bronchique : retrouve le situs inversus, confirme l'absence d'obstruction bronchique notamment par un corps étranger ou une compression extrinsèque. La muqueuse bronchique présente une inflammation grade III diffuse avec des sécrétions peu abondantes, purulentes, épaisses, adhérentes de tout l'arbre bronchique au niveau desquelles sont isolées Haemophilus influenzae β -lactamase négatif et Streptococcus pneumoniae. La recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

Analyses ciliaires :

Biopsie de la muqueuse bronchique en 1986 : montre l'absence des bras internes de dynéine avec une désorganisation des microtubules périphériques qui se centralisent et une désaxation partielle du doublet central.

Conduite thérapeutique : l'enfant bénéficie d'un traitement associant une kinésithérapie respiratoire, un traitement de fond de son hyperréactivité bronchique, un traitement fluidifiant et une antibiothérapie séquentielle puis continue en alternant deux antibiotiques.

Evolution :

Clinique : moins favorable sur le plan respiratoire que sa sœur, du fait d'une compliance thérapeutique moins bonne. La symptomatologie respiratoire est plus importante avec des épisodes fréquents de surinfection broncho-pulmonaire et ORL. Otite séro-muqueuse bilatérale avec hypoacousie de transmission.

Radiologique : aggravation des lésions de dilatation des bronches prédominantes dans les lobes inférieurs droit et gauche et dans le lobe moyen, avec début d'atteinte des lobes supérieurs, associées à une atélectasie du segment latéral du lobe moyen et un début d'emphysème du LIG en regard de l'atélectasie.

Fonctionnelle respiratoire : aggravation du syndrome obstructif proximal et distal devenant non réversible aux β 2-mimétiques, associé à une augmentation des paramètres de distension, avec une CV à 56 %, un VEMS à 49 %, un DEM₂₅₋₇₅ à 25 %, et un DEM₅₀ à 18 % en 1999.

C) TABLEAUX RECAPITULATIFS

| | Cas N°1 (Fa BER) | Cas N°2 (FI MEN) | Cas N°3 (Ar SUT) |
|--|---|--|---|
| Sexe et âge | ♀, 11 ans | ♂, 15 ans | ♂, 22 ans |
| Consanguinité parentale et Antécédents familiaux | Pas de consanguinité Pas de cas familiaux | Pas de consanguinité Pas de cas familiaux | Pas de consanguinité 1 frère atteint de DCP (Cas N°4) |
| Origine ethnique | Algérie | France | France |
| Date des premiers symptômes | Hospitalisé en 1993 pour pneumopathie base G | A la naissance | Situs inversus Cardiopathie congénitale sévère Vu en 1989 pour broncho-pneumopathie chronique |
| Diagnostic | DCP sans SI porté à l'âge de 5 ans | DCP sans SI porté à l'âge de 3 ans | Kartagener découverte du SI à J1 Etude ciliaire à 11 ans |
| Atteinte ORL | Rhinite chronique Otite SM chronique | Rhinite chronique Otite SM chronique | Rhinite chronique Otite SM chronique Mastoidite Otite cholestéatomateuse Sinusite chronique |
| Atteinte broncho-pulmonaire | Toux grasse chronique Pneumopathie persistante | Toux grasse chronique | Broncho-pneumopathie chronique |
| Anomalies radiologiques - Rx des sinus - Situs inversus - Rx pulmonaire | Non Σ bronchique surtout LIG | Non Σ bronchique diffus surtout LID avec atélectasie | Agénésie des sinus frontaux. Sinusite Oui Σ bronchique diffus surtout LID |
| Scanner thoracique | DDB LIG, LSD et LSG Atélectasie plane LM et LSG | DDB diffuse prédominante au LID avec atélectasie | DDB LID, LM et LIG Atélectasie LM |
| Exploration fonctionnelle respiratoire | Normale | Σ obstructif non réversible sous bronchodilatateur | Σ obstructif distal non réversible sous bronchodilatateur |
| Microbiologie | Hæmophilus parainfluenzæ | Hæmophilus influenzae et Streptococcus pneumoniae | Hæmophilus influenzae |
| Diagnostic différentiel | Test de la sueur : N Bilan allergologique : Ø Déficit immunitaire : N | Test de la sueur : N Bilan allergologique : nég. Déficit immunitaire : N | Test de la sueur : Ø Bilan allergologique : Ø Déficit immunitaire : N |
| Anomalies ciliaires | Absence des bras internes de dynéine | Motilité ciliaire normale Absence des bras internes de dynéine Désaxation du doublet central | Akinésie ciliaire |
| Evolution | Favorable, amélioration clinique, radiologique et à l'EFR | Stabilité clinique et de la DDB et du Σ obstructif | Aggravation de la DDB et du Σ obstructif Retentissement nutritionnel Hémoptysie |
| Traitement | Symptomatique Lobectomie inférieure G | Symptomatique Bilobectomie LID et LM | Chirurgie cardiaque Symptomatique Pas de compliance thérapeutique Suivi très irrégulier |

| | Cas N°4 (Je SUT) | Cas N°5 (Ch HER) | Cas N°6 (Lo VAI) |
|--|---|--|--|
| Sexe et âge | ♂, 24 ans | ♂, 16 ans | ♀, 10 ans |
| Consanguinité parentale et Antécédents familiaux | Pas de consanguinité 1 frère atteint de DCP (Cas N°3) | Pas de consanguinité Pas de cas familiaux | Pas de consanguinité Pas de cas familiaux |
| Origine ethnique | France | France | France |
| Date des premiers symptômes | Infections ORL et broncho-pulmonaire à répétition depuis 1978 Vu en 1989 | Situs ambigu viscéral Cardiopathie congénitale sévère Hypoplasie LSG Premiers symptômes à la petite enfance | Toux chronique productive depuis 1993 |
| Diagnostic | DCP sans SI porté à l'âge de 13 ans | Kartagener découverte du SI à J1 Etude ciliaire à 14 ans | Kartagener découverte du SI à 3 ans |
| Atteinte ORL | Rhinite chronique Otite SM chronique Sinusite chronique | Rhinite chronique Otite SM chronique Sinusite chronique Polypose naso-sinusienne | Rhinite chronique |
| Atteinte broncho-pulmonaire | Broncho-pneumopathie chronique | Broncho-pneumopathie chronique HRB | Toux grasse chronique |
| Anomalies radiologiques - Rx des sinus - Situs inversus - Rx pulmonaire | Sinusite Non Σ bronchique diffus surtout LM | Sinusite Oui Σ bronchique diffus surtout LIG | Oui Σ bronchique surtout LID et LIG Atélectasie en bande du LIG |
| Scanner thoracique | DDB diffuse prédominante au LM | DDB LIG Σ interstitielle diffus | Pas de DDB |
| Exploration fonctionnelle respiratoire | Normale | Σ restrictif et obstructif réversible sous bronchodilatateur | Normale |
| Microbiologie | Hæmophilus influenzae et Streptococcus pneumoniae | Hæmophilus parainfluenzae et Streptococcus pneumoniae | |
| Diagnostic différentiel | Test de la sueur : N Bilan allergologique : nég. Déficit immunitaire : N | Test de la sueur : N Bilan allergologique : nég. Déficit immunitaire : N | Test de la sueur : N Bilan allergologique : nég. Déficit immunitaire : N |
| Anomalies ciliaires | Akinésie ciliaire | Absence des bras internes de dynéine Microtubules surnuméraires | Pas d'analyse ciliaire |
| Evolution | Aggravation de la DDB Σ obstructif | Stabilité clinique et de la DDB Aggravation progressive du Σ obstructif | Perdue de vue |
| Traitement | Symptomatique Myringoplastie Pas de compliance thérapeutique Suivi très irrégulier | Symptomatique Ethmoïdectomie bilat. | Symptomatique |

| | Cas N°7 (Th LAU) | Cas N°8 (Pi LAL) | Cas N°9 (Ma THI) |
|--|---|--|--|
| Sexe et âge | ♂, 22 ans | ♂, 11 ans | ♂, 10 ans |
| Consanguinité parentale et Antécédents familiaux | Pas de consanguinité Pas de cas familiaux | Pas de consanguinité Pas de cas familiaux | Pas de consanguinité 1 frère atteint de DCP (Cas N°10) |
| Origine ethnique | France | France | France |
| Date des premiers symptômes | Situs inversus Cardiopathie congénitale sévère Vu en 1989 pour broncho-pneumopathie chronique | Situs inversus évoqué en anténatal A la naissance | A la naissance |
| Diagnostic | Kartagener découverte du SI à J1 | Kartagener découverte du SI à J1 Etude ciliaire à 6 ans | DCP sans SI porté à l'âge de 8 ans |
| Atteinte ORL | Rhinite chronique Otite SM chronique Sinusite chronique | Rhinite chronique Otite SM chronique | Rhinite chronique Otite SM chronique Sinusite chronique Polypose naso-sinusienne |
| Atteinte broncho-pulmonaire | Broncho-pneumopathie chronique HRB | Broncho-pneumopathie chronique | Broncho-pneumopathie chronique HRB |
| Anomalies radiologiques - Rx des sinus - Situs inversus - Rx pulmonaire | Agénésie des sinus frontaux. Sinusite Oui Σ bronchique diffus surtout LID et LIG | Oui Σ bronchique surtout LID, lingula et LIG | Pansinusite Non Σ bronchique discret |
| Scanner thoracique | DDB surtout LIG | Pas de DDB Atelectasie sous-segmentaire antéro-basale D | Pas de DDB |
| Exploration fonctionnelle respiratoire | Σ obstructif réversible sous bronchodilatateur | Normale | Σ obstructif distal réversible sous bronchodilatateur |
| Microbiologie | Hæmophilus parainfluenzæ Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa | Hæmophilus influenzae Streptococcus pneumoniae | Hæmophilus influenzae et parainfluenzæ Streptococcus pneumoniae Pseudomonas aeruginosa |
| Diagnostic différentiel | Test de la sueur : N Bilan allergologique : nég. Déficit immunitaire : N | Test de la sueur : N Bilan allergologique : + Déficit immunitaire : N | Test de la sueur : N Bilan allergologique : + Déficit immunitaire : N |
| Anomalies ciliaires | Non concluantes | Absence des bras internes de dynéine Désaxation du doublet central 1 tubule périphérique | Atrophie ou absence des bras internes de dynéine Mégacils |
| Evolution | Stabilité clinique, de la DDB et du Σ obstructif Céphalées | Apparition d'une DDB LID et LIG associée à un Σ obstructif | Apparition d'une DDB LID et LIG Stabilité du Σ obstructif |
| Traitement | Chirurgie cardiaque Symptomatique | Symptomatique | Symptomatique Nasalisation bilat. |

| | Cas N°10 (Al THI) | Cas N°11 (Li BEN) | Cas N°12 (Gh LAH) |
|--|--|---|--|
| Sexe et âge | ♂, 3 ans | ♀, 17 ans | ♀, 19 ans |
| Consanguinité parentale et Antécédents familiaux | Pas de consanguinité 1 frère atteint de DCP (Cas N°9) | Pas de consanguinité Pas de cas familiaux | Pas de consanguinité 1 frère atteint de DCP (Cas N°13) |
| Origine ethnique | France | Algérie | Maroc |
| Date des premiers symptômes | Petite enfance | Bronchopathie dyspnéisante aigüe à répétition depuis 1986 | A la naissance |
| Diagnostic | DCP sans SI | DCP sans SI porté à l'âge de 13 ans | DCP sans SI |
| Atteinte ORL | Rhinite chronique | Rhinite chronique Otite SM chronique Sinusite chronique Polypose naso-sinusienne | Rhinite chronique Otite SM chronique |
| Atteinte broncho-pulmonaire | Broncho-pneumopathie chronique HRB | Broncho-pneumopathie chronique HRB | Broncho-pneumopathie chronique HRB |
| Anomalies radiologiques - Rx des sinus - Situs inversus - Rx pulmonaire | Non Σ bronchique surtout LID | Agénésie des sinus frontaux. Sinusite Non Σ bronchique diffus surtout LID et LIG | Non Σ bronchique diffus surtout LID, LIG et LM |
| Scanner thoracique | Non fait | DDB diffuse Atelectasie sous-segmentaire LM | DDB prédominante au LM |
| Exploration fonctionnelle respiratoire | Non faite | Σ obstructif distal réversible sous bronchodilatateur | Σ obstructif distal réversible sous bronchodilatateur |
| Microbiologie | | | Hæmophilus influenzae et parainfluenzae Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus |
| Diagnostic différentiel | Test de la sueur : N Bilan allergologique : nég. Déficit immunitaire : N | Test de la sueur : N Bilan allergologique : + Déficit immunitaire : N | Test de la sueur : N Bilan allergologique : nég. Déficit immunitaire : N |
| Anomalies ciliaires | | Pauvreté des cils Mouvement ciliaire anormaux Pas d'anomalie structurale | Pas d'analyse ciliaire |
| Evolution | Favorable Stabilité radiologique | Favorable, amélioration clinique, radiologique et à l'EFR | Stabilité clinique Aggravation progressive du Σ obstructif et de la DDB |
| Traitement | Symptomatique | Symptomatique | Symptomatique |

| | Cas N°13 (Ac LAH) |
|--|---|
| Sexe et âge | ♂, 16 ans |
| Consanguinité parentale et Antécédents familiaux | Pas de consanguinité 1 sœur atteinte de DCP (Cas N°12) |
| Origine ethnique | Maroc |
| Date des premiers symptômes | A l'âge de 1 mois |
| Diagnostic | Kartagener découverte du SI à 1 mois Etude ciliaire à 3 ans |
| Atteinte ORL | Rhinite chronique Otite SM chronique |
| Atteinte broncho-pulmonaire | Broncho-pneumopathie chronique HRB |
| Anomalies radiologiques - Rx des sinus - Situs inversus - Rx pulmonaire | Oui Σ bronchique surtout LID et LIG |
| Scanner thoracique | DDB LIG et LM |
| Exploration fonctionnelle respiratoire | Σ obstructif réversible sous bronchodilatateur |
| Microbiologie | Hæmophilus influenzae Streptococcus pneumoniae |
| Diagnostic différentiel | Test de la sueur : N Bilan allergologique : nég. Déficit immunitaire : N |
| Anomalies ciliaires | Absence des bras internes de dynéine Désaxation du doublet central Désorganisation des microtubules périphériques |
| Evolution | Aggravation plus importante que sa sœur du Σ obstructif et de la DDB |
| Traitement | Symptomatique |

D) RESULTATS ET DISCUSSION

1) Formes cliniques

a) Sexe et ethnie

Des 13 patients étudiés, 9 sont de sexe masculin et 4 de sexe féminin. Il n'est classiquement pas retrouvé de prédominance sexuelle dans la dyskinésie ciliaire primitive, mais dans plusieurs études une prédominance masculine est observée.

Il n'a pas été mis en évidence chez aucun de ces patients de consanguinité parentale.

L'âge des patients au moment de l'étude varie de 3 à 24 ans, avec un âge moyen de 15,1 ans.

En ce qui concerne la répartition ethnique de la maladie, nous constatons qu'il existe une proportion relativement importante de malades d'origine nord-africaine, puisqu'ils représentent environ 31 % des sujets étudiés. La population lorraine se chiffre, au dernier recensement, à 2.310.376 habitants (cf INSEE) avec un pourcentage d'environ 3 % de population d'origine nord-africain. Notre étude rejoint donc celle de Verra et al.^[196] dans laquelle il indique que la dyskinésie ciliaires primitive est plus fréquente parmi les nord-africains que parmi les européens atteints de broncheectasie.

b) Cas familiaux

Nous notons l'existence de 3 cas familiaux, soit 6 enfants sur les 13 étudiés (46 % des cas). Au sein de ces cas familiaux, nous constatons une similitude du tableau clinique entre les membres d'une même famille et une concordance des anomalies ciliaires chez deux frères, le seul cas familial où les deux enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive ont bénéficié d'une étude ciliaire. Dans deux des trois familles, le situs inversus est présent dans 50 % des cas. La dyskinésie ciliaire primitive est une affection transmise selon un mode autosomique récessif et lorsque plusieurs enfants sont atteints dans une fratrie, en général, tous n'ont pas un situs inversus. C'est la raison pour laquelle le syndrome de Kartagener est considéré comme faisant partie de la dyskinésie ciliaire primitive (les infections respiratoires sont un signe constant alors que le situs inversus est un signe inconstant).

Un syndrome de Kartagener est présent chez six patients dont une seule fille, soit 46 % des cas, dont trois ont une cardiopathie congénitale sévère pour lesquels le traitement chirurgical a permis d'obtenir de bons résultats.

Il a été reconnu que les malformations cardiaques ne sont pas du tout exceptionnelles dans le syndrome de Kartagener et se rencontre dans 10 à 12 % des cas^[53]. En ce qui concerne le situs inversus, la fréquence de 50 % des cas a pu être vérifiée dans de nombreux sous-groupes de la maladie notamment dans ceux qui ont une ultrastructure ciliaire normale. Par contre, cette fréquence est inexacte dans le sous-groupe dont les membres ont une absence de cil et dans celui dont la caractéristique principale est une absence des deux microtubules centraux^[4].

c) Age des premiers symptômes et âge du diagnostic

L'âge des premiers symptômes est difficile à situer dans une étude rétrospective, celui-ci n'étant pas recherché systématiquement. Néanmoins, il ressort que les premiers signes de la maladie touchent principalement la sphère ORL, l'atteinte respiratoire étant en général plus tardive, et que ceux-ci débutent, dans 8 cas sur 13, de manière précoce après la naissance, et avant l'âge de 4 ans dans 4 cas. Greenstone et al.^[80] retrouvent des signes cliniques présents dès la période néonatale chez 13 patients sur 30. Les symptômes débutent dans la période périnatale chez la plupart des enfants ayant une fonction ciliaire anormale et chez tous les enfants ayant une ultrastructure anormale ou une absence de cellules ciliées. Ces données suggèrent d'effectuer la recherche d'une dyskinésie ciliaire chez tous les enfants qui présentent, depuis la période périnatale, une broncho-pneumopathie chronique. Dans notre étude, seulement un enfant a été vu la première fois en consultation pour des troubles respiratoires à l'âge de 10 ans, les troubles ayant probablement débuté plus tôt dans l'enfance d'autant qu'il est porteur d'un syndrome de Kartagener, l'interrogatoire n'était pas fiable et le suivi très irrégulier.

L'âge des enfants au moment où le diagnostic a été effectué est également très variable, allant de 3 à 16 ans, soit un âge moyen de 8,8 ans. Ainsi, la durée entre le début des signes cliniques et la date à laquelle a été effectuée l'étude ciliaire varie de 1 à 14 ans, soit une durée moyenne de 6,7 ans.

d) Signes cliniques

La dyskinésie ciliaire primitive se caractérise à l'âge pédiatrique par une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures. Il n'existe pas de corrélation directe entre l'atteinte des voies aériennes supérieures et celle des voies aériennes inférieures.

En ce qui concerne la *sphère ORL*, il ressort de notre série que la symptomatologie ORL associant rhinite-otite-sinusite est présente dans près de 100 % des cas. L'atteinte otologique la plus fréquente est l'otite séro-muqueuse avec comme corollaire une surdité de transmission ; cette donnée est en accord avec les résultats de l'étude de Van der Baan et al.^[193]. On retrouve également la persistance de ces otites malgré une adénoïdo-amygdalectomie. Au cours de l'évolution, nous constatons une diminution de la fréquence des épisodes infectieux intercurrents et une amélioration de la fonction de l'oreille moyenne avec l'âge. Celle-ci peut être marquée par la survenue d'une polypose naso-sinusienne, parfois de découverte radiologique. L'étiologie allergique est peu fréquente chez l'enfant, contrairement à l'adulte, et sa découverte nécessite de rechercher systématiquement une mucoviscidose et une dyskinésie ciliaire primitive.

La fréquence de la polypose naso-sinusienne dans notre étude est de 23 % (3 cas sur 13). Elle correspond aux chiffres retrouvés dans la littérature qui varient de 20 à 30 % environ. Elle est inférieure à celle de la polypose naso-sinusienne dans la mucoviscidose où la fréquence est d'environ 40 %, avec des chiffres cités pouvant aller jusqu'à 60 %.

Sur le plan de la *symptomatologie respiratoire*, aucun des cas répertoriés n'a présenté de détresse respiratoire néonatale, en dehors des enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale. La symptomatologie respiratoire, en générale plus tardive que l'atteinte ORL, est dominée par une toux chronique productive, constante, évoluant par poussées rythmées par les épisodes récurrents de surinfections. L'évolution est marquée par l'apparition de dilatation des bronches présente chez 11 des 13 sujets, soit dans environ 85 % des cas. Dans un cas, le diagnostic initial porté était celui d'un asthme du nourrisson, d'autant plus qu'il existait un terrain allergique sous-jacent. Le diagnostic a pu être redressé par la mise en évidence d'anomalies structurales ciliaires sur la biopsie de la muqueuse nasale effectuée dans le cadre du bilan étiologique d'une polypose nasale apparue secondairement. L'hyperréactivité bronchique est retrouvée dans 6 cas sur 12 explorés soit avec une fréquence de 50 %.

2) Formes radiologiques

Les lésions pulmonaires prédominent aux lobes inférieurs, l'atteinte des lobes supérieurs étant en général plus tardive dans l'évolution. Le lobe moyen, droit ou gauche, qui est préférentiellement atteint du fait de sa configuration anatomique est touché chez 8 des 13 enfants, soit une fréquence de 61,5 %. La fréquence du syndrome du lobe moyen n'est pas quantifiée de façon précise dans la littérature. La présence de troubles ventilatoires à type d'atélectasie est plus fréquente en cas d'atteinte du lobe moyen : 3 sur 8 soit 37,5 %, qu'en cas d'atteinte des autres lobes pulmonaires : 3 sur 11 soit 27 % des cas.

Nous constatons également qu'il est possible d'observer une atteinte pulmonaire localisée. Celle-ci est mise en évidence dans les cas N°1 et N°2, où un geste thérapeutique radical a été nécessaire. C'est sur l'examen des prélèvements effectués sur les pièces de résection que le diagnostic a pu être porté. Ainsi, les anomalies ultrastructurales ciliaires congénitales, diffuses par définition, peuvent entraîner des manifestations cliniques focalisées au niveau pulmonaire, qui, dans les deux cas rapportés, sont sévères et irréversibles malgré un traitement intensif. L'évolution dans ces deux cas est favorable après le traitement chirurgical, contrairement à la bronchectasie polynésienne qui a tendance à progresser après résection segmentaire^[198]. Il est rapporté dans la littérature un cas de dilatation des bronches localisées, découverte à l'âge adulte, révélatrice d'une anomalie ciliaire familiale^[85].

3) Résultats bactériologiques

Les principaux micro-organismes isolés sur l'examen cytobactériologique des crachats et/ou l'aspiration des sécrétions bronchiques perendoscopique sont l'*Haemophilus influenzae* et *parainfluenzae* et le *Streptococcus pneumoniae*, beaucoup plus rarement le *Staphylococcus aureus*. La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* est rare mais non exceptionnelle. Elle est retrouvée chez deux patients au cours de l'évolution mais, contrairement à la mucoviscidose, cette colonisation est présente dans les cas où l'atteinte pulmonaire n'est pas la plus importante et ne s'accompagne pas d'une dégradation significative de la fonction respiratoire.

4) Résultats des études ciliaires

Un brossage ou une biopsie de la muqueuse ciliaire est nécessaire pour affirmer le diagnostic. Elle doit être réalisée à distance d'un épisode infectieux. Elle permet une analyse de la fonction par une étude de la fréquence des battements ciliaires, et de la structure des cils par une étude en microscopie électronique

L'étude ciliaire a souvent été effectuée à l'occasion d'un geste invasif. Celle-ci a été réalisée sur le produit du brossage nasal dans 2 cas, la biopsie de la muqueuse nasale dans 3 cas, et la biopsie de la muqueuse bronchique ou l'examen de la muqueuse bronchique sur la pièce de lobectomie dans 5 cas. Ainsi, l'analyse de l'ultrastructure ciliaire en microscopie électronique a été effectuée chez 10 des 13 sujets. Dans un cas, une seule étude ciliaire reposant sur le brossage nasal et la biopsie de la muqueuse nasale a pu être réalisée mais les résultats obtenus n'ont pas été concluants. Dans les 3 cas restants, un a été perdu de vue : l'étude ciliaire n'a donc pas pu être effectuée, l'étude ciliaire n'a pas été faite dans le cas N°12, son frère porteur d'un syndrome de Kartagener servant de référence, enfin dans le dernier cas celle-ci est prévue dans un avenir proche.

Les anomalies ultrastructurales retrouvées sont associées à des modifications importantes de la motilité ciliaire. Parmi les anomalies ultrastructurales, l'absence de bras interne de dynéine a été retrouvée dans 6 cas sur 10, soit avec une fréquence de 66,7 %. De Long et Rutland^[41] trouvent que 58 % des patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive ont une absence des bras internes de dynéine, 77 % ont une absence des bras externes, et 39 % ont une absence des bras internes et externes de dynéine. Les autres anomalies mises en évidence incluent une désaxation du doublet central, la présence de microtubules périphériques surnuméraires, l'absence d'un des deux microtubules du doublet périphérique, une désorganisation des microtubules périphériques.

Paradoxalement, nous observons dans cette étude l'existence d'un patient présentant les manifestations cliniques de la dyskinésie ciliaire primitive, avec une forme pulmonaire localisée, associées à une motilité ciliaire normale et ce malgré la présence d'anomalies ultrastructurales.

La microscopie électronique tient une place importante dans l'exploration des dyskinésies ciliaires primitives, en dépit du fait que les techniques standard utilisées actuellement possèdent de nombreuses contraintes et sont loin d'être idéales pour la mise en évidence des bras de dynéine. De plus, il est essentiel d'effectuer la distinction entre les

anomalies ciliaires primitives et secondaires avant de porter le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive. Un faible pourcentage d'anomalies ciliaires est observé chez le sujet sain. Une approche diagnostique stricte est nécessaire pour s'assurer de la nature primitive du défaut qui répond à des critères de constance et de diffusion. Les dyskinésies ciliaires secondaires sont réversibles avec le traitement de l'affection en cause^[136]. Il a été reconnu que les infections peuvent entraîner une dyskinésie transitoire associée à des anomalies microtubulaires et à une désorientation ciliaire, réversible avec un traitement approprié et l'éradication du microorganisme en cause.

Plusieurs prélèvements doivent être réalisés à des temps différents, en des sites anatomiques distincts après que le patient ait reçu un traitement approprié. Il est nécessaire d'évaluer le pourcentage d'anomalies ciliaires sur un grand nombre de cils et le diagnostic est fait en s'assurant que le principal défaut ciliaire est constant dans tous les prélèvements examinés.

5) Nouveaux moyens d'investigation

a) Dosage de l'oxyde nitrique (NO)

Le NO présente actuellement un regain d'intérêt chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive, notamment chez l'enfant car la méthode est indolore, extrêmement rapide et ne nécessite pas la coopération du malade .

Contrairement à ce que l'on voit dans l'asthme, le taux de NO dans l'air expiré des adultes et des enfants ayant une dyskinésie ciliaire primitive est significativement plus bas en comparaison à celui observé chez les sujets normaux. La raison exacte de ce fait reste à établir, elle pourrait être due à l'agénésie des sinus frontaux qui est une source importante de NO ou à un défaut de synthèse secondaire aux anomalies ciliaires. Il se peut que la diffusion du NO à partir des sinus ne soit pas aussi efficace en présence d'une immotilité ciliaire.

La mesure de la concentration de NO nasal ou dans l'air expiré peut faire partie de l'arsenal diagnostique de la dyskinésie ciliaire primitive, un taux bas ou effondré guidant les investigations vers une étude fonctionnelle et ultrastructurale des cils respiratoires, alors qu'un taux normal permettra d'exclure le diagnostic en dehors d'une forte suspicion clinique. Des études complémentaires sont nécessaires afin de valider cette approche proposée par Karadag et al.^[101], d'autant plus que les patients atteints de mucoviscidose présentent

également des taux bas de NO dans l'air expiré. Les effets du NO sur la fréquence de battement ciliaire et sur la clairance mucociliaire sont également à étudier. La diminution de la production endogène de NO pourrait favoriser les épisodes infectieux récurrents^[106].

Un traitement par la L-arginine permet de rétablir la concentration de NO nasal et donc d'améliorer le transport mucociliaire chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive^[121]. Ainsi, la mesure de la concentration de NO nasal n'a pas seulement une valeur diagnostique mais elle pourrait être utilisée dans le suivi thérapeutique des patients.

b) Culture de cellules épithéliales

La distinction entre dyskinésie ciliaire primitive et dyskinésie ciliaire secondaire est primordiale. La culture in vitro de cellules épithéliales a récemment été établie et celle-ci permet la régénération ciliaire dans un milieu dépourvu d'organismes infectieux et de l'influence du mucus. Les cils obtenus peuvent être examinés en microscopie optique et électronique à la recherche de défauts primaires.

A présent, cette technique reste du domaine de la recherche mais elle a des implications importantes dans la démarche diagnostique et elle permettra d'éviter à l'avenir la répétition des prélèvements ciliaires souvent traumatisant pour l'enfant.

6) Diagnostic différentiel

La dyskinésie ciliaire primitive s'inscrit dans le diagnostic différentiel de l'asthme atypique et des bronchectasies, plus particulièrement de la mucoviscidose. Dans les formes localisées décrites précédemment, il est essentiel d'éliminer une inhalation de corps étranger, une malformation pulmonaire, une obstruction bronchique intrinsèque ou secondaire à une compression extrinsèque.

Le tableau clinique de la dyskinésie ciliaire primitive et de la mucoviscidose est comparable sur le plan respiratoire, en dehors du fait que la déformation thoracique et l'hippocratisme digital sont plus précoces dans la mucoviscidose, de même que la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. Les lésions pulmonaires prédominent aux lobes supérieurs dans la mucoviscidose contrairement à la dyskinésie ciliaire primitive où elles prédominent aux lobes inférieurs. Le pronostic respiratoire est meilleur dans la dyskinésie ciliaire primitive que dans la mucoviscidose.

Il n'y a pas d'immotilité ciliaire au cours de la mucoviscidose qui est une maladie du mucus. Il peut exister des lésions ciliaires acquises comme dans toute broncho-pneumopathie chronique obstructive et un ralentissement de la fréquence du battement ciliaire imputable aux modifications du mucus et à certaines toxines bactériennes cilio-inhibitrices (*Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa*).

Pan et al.^[141] ont décrit, en 1998, l'association, chez un enfant, d'une mucoviscidose et d'un situs inversus complet. La motilité ciliaire sur un prélèvement bronchique était anormale, mais aucune anomalie ciliaire n'a été retrouvée à l'analyse ultrastructurale. L'étude génétique retrouve la mutation ΔF 508 à l'état homozygote, alors que cette mutation est absente chez la mère. Ce phénomène est expliqué par une isodisomie paternelle du chromosome 7. Ainsi, les auteurs suggèrent d'orienter les études de localisation génétique du syndrome de Kartagener sur le chromosome 7.

La mucoviscidose et la dyskinésie ciliaire primitive sont deux entités distinctes. La recherche des principales mutations du gène codant pour la protéine CFTR, effectuée par Liechti-Gallati et Kraemer^[117] chez des patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive, s'est révélée négative.

Tableau N°8 : Différences entre la mucoviscidose et la dyskinésie ciliaire primitive

| | Physiopathologie | Localisation préférentielle | Germes | EFR | Evolution | Spermatozoïdes | Etat nutritionnel |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------|
| Mucoviscidose | Maladie du mucus | Lobes supérieurs | Pyocyanique | Σ obstructif +++ | Défavorable | Absents | Mauvais |
| Dyskinésie ciliaire primitive | Trouble de l'épuration mucociliaire | Lobes inférieurs | Pyocyanique très rarement | Σ obstructif modéré, stable | Moins défavorable | Immotilité | Meilleur |

7) Formes évolutives

L'évolution générale est globalement favorable sur le plan respiratoire à la condition que le traitement instauré soit correctement suivi. Nous avons revu récemment l'un des deux frères dont la compliance thérapeutique est médiocre et le suivi médical très irrégulier. Il s'est présenté dans un état de cachexie associé à un encombrement respiratoire très important, une expectoration purulente et à plusieurs épisodes d'hémoptysie de faible abondance. Cet exemple souligne l'importance de la prise en charge thérapeutique, qui doit être la plus précoce possible, et de son suivi régulier afin de stabiliser voire de prévenir les lésions pulmonaires.

L'espérance de vie n'est pas sévèrement réduite chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive et la détérioration de la fonction respiratoire peut être minimisée par le traitement prophylactique, le traitement antibiotique et la kinésithérapie respiratoire. Ce traitement symptomatique améliore considérablement la qualité de vie des patients en diminuant la fréquence des épisodes infectieux^[36 ; 110]. Dans notre étude, on observe, avec l'évolution, l'apparition d'un syndrome obstructif, réversible sous broncho-dilatateur dans 50 % des cas. Par la suite, nous n'observons pas d'aggravation importante, mais plutôt une stabilité de la fonction respiratoire voire une amélioration (dans 2 cas).

Ces résultats vont dans le sens de ceux retrouvés dans l'étude prospective de Ellerman et Bisgaard^[52], qui porte sur 24 patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive. Dans cette étude, la fonction respiratoire est significativement plus basse chez les adultes que chez les enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive, avec une capacité vitale forcée (CVF) de 70 % versus 85 % de la valeur prédite et un VEMS de 59 % versus 72 %. Cela suggère que la fonction respiratoire se dégrade avec le temps. Cette dégradation n'est pas liée au type de dyskinésie ciliaire. Au cours de la surveillance ultérieure des deux groupes, pendant une durée respective de 14 et 7 ans, la fonction respiratoire reste stable chez la plupart des patients suggérant que la prise en charge thérapeutique correcte prévient les dégâts respiratoires.

8) Traitement

Sur le plan thérapeutique, le traitement de la dyskinésie ciliaire primitive est purement symptomatique. Il est fondé sur les mêmes principes que ceux appliqués dans la prise en charge des manifestations respiratoires de la mucoviscidose. Il repose sur la prophylaxie respiratoire avec la mise en place de mesures simples concernant l'environnement respiratoire qui doit être la plus favorable possible, la kinésithérapie respiratoire de désencombrement des voies aériennes inférieures biquotidienne, sans relache, même en dehors des périodes d'exacerbation et l'antibiothérapie facile, énergique, séquentielle en présence d'une surinfection bronchique ou au long court. Les macrolides, dont l'efficacité est reconnue dans la mucoviscidose et la panbronchiolite diffuse, possèdent, en plus de leurs propriétés antibactériennes, des propriétés anti-inflammatoires et pourraient constituer une alternative intéressante dans le traitement de la dyskinésie ciliaire primitive. Aucune étude sur l'intérêt des macrolides dans les dyskinésies ciliaires primitives n'a été effectuée à ce jour. Plusieurs de nos patients ont actuellement cet antibiotique au long court, mais il est encore trop tôt pour en tirer des conclusions.

Lorsque le malade est un homme, il faut vérifier, à l'âge adulte, la motilité des spermatozoïdes par un spermogramme. Si les spermatozoïdes sont immobiles, il n'est pas possible d'obtenir naturellement d'enfants mais il est possible d'obtenir une fécondation d'ovocyte par injection d'un spermatozoïde immobile dans l'ovocyte (ICSI). Le succès n'est pas garanti à 100%^[1 ; 103].

IX) CONCLUSION

La dyskinésie ciliaire primitive est donc une pathologie rare en pédiatrie, d'origine génétique à transmission autosomique récessive, responsable d'anomalies fonctionnelles et ultrastructurales des cils et des flagelles des spermatozoïdes. Dans 50 % des cas, il existe un situs inversus, permettant alors la terminologie de syndrome de Kartagener. Elle doit être reconnue et traitée le plus précocément et de façon adaptée afin de stabiliser voire de prévenir les lésions bronchiques irréversibles.

La confirmation diagnostique repose sur des études longues, difficilement réalisables chez l'enfant, qui vont s'attacher à mettre en évidence les troubles de la clairance mucociliaire en relation avec la présence, non obligatoire, d'anomalies ultrastructurales.

Peu d'études ont été effectuées sur la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire, notamment sur les processus inflammatoires en cause, en dehors des découvertes récentes portant sur l'oxyde nitrique.

La prise en charge thérapeutique de la maladie, à l'heure actuelle symptomatique, est longue et difficile, impliquant l'enfant et sa famille qui doivent avoir toute l'information relative à la maladie et à ses conséquences.

Cette étude souligne l'importance d'évoquer le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive devant toute dilatation des bronches de l'enfant et notamment devant une forme localisée, après avoir éliminé une mucoviscidose, même si une association a été décrite.

Des progrès récents ont été réalisés en biologie moléculaire pour la recherche des gènes impliqués dans ce syndrome. De nombreuses découvertes sont encore à faire. Lorsque les gènes responsables de DCP seront connus, il sera possible d'envisager le développement d'une thérapie génique, c'est-à-dire, apporter aux cellules épithéliales des voies respiratoires le gène normal. C'est un espoir de trouver un traitement curatif à cette maladie invalidante.

BIBLIOGRAPHIE



1. Abu-Musa A, Hannoun A, Khabbaz A, Devroey P.
Failure of fertilization after intracytoplasmic sperm injection in a patient with Kartagener's syndrome and totally immotile spermatozoa: case report.
Hum Reprod 1999, 14 : 2517-2518
2. Afzelius BA.
A human syndrome caused by immotile cilia.
Science 1976 ; 193 : 317-319
3. Afzelius BA.
The immotile-cilia syndrome and other ciliary diseases.
Int Rev Exp Pathol 1979;19:1-43.
4. Afzelius BA.
Immobile cilia syndrome : past, present, and prospects for the future.
Thorax 1998 ; 53 : 894-897
5. Andersen I, Lundqvist G, Proctor DF.
Human nasal mucosal function under four controlled humidities.
Am Rev Respir Dis 1972 ; 106 : 438-449
6. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF.
Nasal clearance in monozygotic twins.
Am Rev Respir Dis 1974 ; 110 : 301-305
7. Arge E.
Transposition of the viscera and sterility in men.
Lancet 1960 ; 278 : 412-414
8. Armengot M, Juan G, Carda C, Montalt J, Basterra J.
Young's syndrome : a further cause of chronic rhinosinuitis.
Rhinology (NL) 1996 ; 34 : 35-37
9. Baccetti B, Burrini AG, Pallini V.
Spermatozoa and cilia lacking axoneme in an infertile man.
Andrologia 1980 Nov-Dec ; 12 (6) : 525-32
10. Baccetti B, Burrini AG, Capitani S, Collodel G, Moretti E, Piomboni P, Renieri T.
Notulae seminologicae 1. New combinations of Kartagener's syndrome.
Andrologia 1993 ; 25 : 325-329
11. Baldetorp B.
Comparison between the immediate effects of photon and electron radiation on the ciliary activity of the trachea of the rabbit.
Acta Radiol Onco 1985 ; 24 : 279-384

12. Bals R, Wang X, Wu Z, Freeman T, Bafna V, Zasloff M et al.
Human beta-defensin 2 is a salt-sensitive peptide antibiotic expressed in human lung.
J Clin Invest 1998 ; 102 : 874-880
13. Barlocco EG, Valletta EA, Canciani M, Lungarella G, Gardi C, de Santi MM, Mastella G.
Ultrastructural ciliary defects in children with recurrent infections of the lower respiratory tract.
Pediatr Pulmonol 1991 ; 10 : 11-17
14. Barnes PJ, Kharitonov SA.
Exhaled nitric oxide : a new lung function test.
Thorax 1996 ; 51 : 233-237
15. Bartoloni L, Blouin J, Sainsbury AJ, Gos A, Morris MA, Affara NA, DeLozier-Blanchet CD, Antonarakis SE.
Assignment of the human dynein heavy chain gene DNAH17L to human chromosome 17p12 by in situ hybridization and radiation hybrid mapping.
Cytogenet Cell Genet. 1999 ; 84(3-4) : 188-189
16. Baruch GR, Gottfried E, Pery M, Sahin A, Etzioni A.
Immotile cilia syndrome including polysplenia, situs inversus and extrahepatic biliary atresia.
Am J Med Genet 1989 ; 33 : 390-393
17. Basbaum CB, Finkbeiner WE.
Mucus-producing cells of the airways. In : Massaro D ed.
Lung cell biology. New York : Marcel Dekker, 1989 : 37-79
18. Berge MT, Brinkhorst G, Kroon AA, de Jongste JC.
Dnase treatment in primary ciliary dyskinesia-Assessment by nocturnal pulse oximetry.
Pediatr Pulmonol 1999 ; 27 : 59-61
19. Bertrand B, Degen A.
Ciliary abnormalities in children (hockey-stick cilia). Study by scanning electron microscope. Report on three pediatric cases.
Acta Oto-Rhino-Lar Belg 1984 ; 38 : 337-344
20. Beutler A, Mackiewicz SH.
Association of rheumatoid arthritis with Kartagener's syndrome in a patient with HLA-DR 1-DR 4-B 27 haplotype.
Z Rheumatol 1992 ; 51 : 253-255
21. Bianchi E, Savasta S, Calligaro A, Beluffi G, Poggi P, Tinelli M, Mevio E, Martinetti M.
HLA haplotype segregation and ultrastructural study in familial immotile-cilia syndrome.
Hum Genet 1992 May ; 89 (3) : 270-274
22. Bonneau D, Raymond F, Kremer C, Klossek JM, Kaplan J, Patte F.
Usher syndrome type 1 associated with bronchiectasis and immotile nasal cilia in two brothers.
J Med Gen 1993 ; 30 : 253-254

23. Borland C, Cox Y, Higenbottam T.
Measurement of exhaled nitric oxide in man.
Thorax 1993 ; 48 : 1160-1162
24. Budor P.
La fonction mucociliaire nasale : Exploration par traceur radioactif chez le sujet sain (à propos de 40 cas).
Thèse Médecine, SL : SN, 1989, 100, Strasbourg I.
25. Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, Wilson R, Warner JO
Primary ciliary dyskinesia : diagnosis and standards of care
Eur Respir J 1998 ; 12 : 982-988
26. Bush A.
Congenital heart disease in primary ciliary dyskinesia.
Pediatr Cardiol 1998, 19 : 191
27. Camner P, Mossberg B, Afzelius BA.
Evidence of congenitally nonfunctioning cilia in the tracheobronchial tract in two subjects.
Am Rev Respir Dis 1975 Dec ; 112 (6) : 807-809
28. Canciani M, Barlocco EG, Mastella G, De Santi MM, Gardi C, Lungarella G.
The saccharin method for testing mucociliar function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia.
Pediatr Pulmonol 1988 ; 5 : 210-214
29. Carson JL, Collier AM, Hu SS.
Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections.
N Engl J Med 1985 ; 312 : 463-468
30. Carson JL, Collier AM, Fernald GW, Hu SS.
Microtubular discontinuities as acquired ciliary defects in airway epithelium of the patients with chronic respiratory diseases.
Ultrastruct Pathol (US) 1994 ; 18 : 327-332
31. Chapelin C, Duriez B, Magnino F, Goossens M, Escudier E, Amselem S.
Isolation of several human axonemal dynein heavy chain genes: genomic structure of the catalytic site, phylogenetic analysis and chromosomal assignment.
FEBS Lett. 1997 Jul 28 ; 412 (2) : 325-330
32. Chemes HE, Morero JL, Lavieri JC.
Extreme asthenozoospermia and chronic respiratory disease : a new variant of the immotile cilia syndrome.
Int J Androl 1990 ; 13 : 216-222
33. Chevance LG, Lennon JF, Renaud-Mornaut J.
Etudes des rythmes du battement ciliaire.
Acta Oto-Lar 1970 ; 70 : 16-28

34. Cole PJ.
A new look at the pathogenesis and the management of persistent bronchial sepsis : a « vicious circle » hypothesis and its logical therapeutic connotations. In : Davies RJ, ed. *Strategies in the management of chronic bronchial sepsis*. Oxford, UK : Medicine Publishing Foundation, 1984 ; 1-16
35. Conraads VM, Galdermans DI, Kockx MM, Jacob WA, van Schaardenburg C, Coolen D. Ultrastructurally normal and motile spermatozoa in a fertile man with Kartagener's syndrome.
Chest 1992 ; 102 : 1616-1618
36. Corkey CW, Levison H, Turner JA
The immotile cilia syndrome. A longitudinal survey.
Am Rev Respir Dis. 1981 Nov ; 124 (5) : 544-548
37. Dalhamn T, Rylander R.
Frequency of the ciliary beat measured with a photosensitive cell.
Nature 1962 ; 196 : 592-599
38. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP.
Mucociliary clearance during and after isocapnic hyperventilation with dry air in the presence of frusemide.
Eur Respir J 1996 ; 9 : 716-724
39. De Boeck K, Jorissen M, Wouters K, van Der Schueren B, Eyssen M, Casteels-Van Daele M, Corbeel L.
Aplasia of respiratory tract cilia.
Pediatr Pulmonol 1992 ; 13 : 259-265
40. De Iongh R, Ing A, Rutland J.
Mucociliary function, ciliary ultrastructure, and ciliary orientation in Young's syndrome.
Thorax. 1992 Mar ; 47 (3) : 184-187
41. De Iongh RU, Rutland J.
Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis, and primary ciliary dyskinesia.
Am J Respir Crit Care Med. 1995 May ; 151 (5) : 1559-1567
42. Deitmer T.
Physiology and pathology of the mucociliary system. Special regards to mucociliary transport in malignant lesions of the human larynx.
Adv Otorhinolaryngol. 1989 ; 43 : 1-136
43. Denoyelle F, Roger G, Ducroz V, Escudier E, Fauroux B, Garabedian EN.
Results of tympanoplasty in children with primary ciliary dyskinesia.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 Feb ; 124 (2) : 177-179
44. Desai M, Weller PH, Spencer DA.
Clinical benefit from nebulized human recombinant Dnase in Kartagener's syndrome.
Pediatr Pulmonol 1995 ; 20 : 307-308

45. Devalia JL, Sapsford RJ, Rusznak C, Toumbis MJ, Davies RJ.
The effects of salmeterol and salbutamol on ciliary beat frequency of cultured human bronchial epithelial cells, in vitro.
Pulm Pharmacol 1992 Dec ; 5 (4) : 257-263
46. Dictionnaire de médecine Flammarion. 4^e Edition 1991. Flammarion Médecine-Sciences
47. Dinh-Xuan AT.
Rôle du monoxyde d'azote en physiologie respiratoire et dans la physiopathologie des maladies pulmonaires.
Rev Mal Respir 1996 ; 13 : 381-388
48. Dombi VH, Walt H.
Primary ciliary dyskinesia, immotile cilia syndrome, and Kartagener syndrome: diagnostic criteria.
Schweiz Med Wochenschr 1996 Mar 16 ; 126 (11) : 421-433
49. Donato L, De La Salle H, Hanau D, Albrecht C, Oswald M, Vandevenne A, Tongio MM.
Déficit en antigènes HLA de classe I et bronchectasies familiales : revue de la littérature avec étude clinique et biologique.
Rev Fr Allergol 1997 ; 37 : 127-134
50. Dulfano MJ, Luk CK, Beckage M, Wooten O.
Ciliary inhibitory effects of asthma patient's sputum.
Clin Sci 1982 ; 63 : 393-396
51. Edwards DF, Kennedy JR, Patton CS, Toal RL, Daniel GB, Lothrop CD.
Familial immotile cilia syndrome in English springer spaniel dogs.
Am J Med Genet 1989 ; 33 : 290-298
52. Ellerman A, Bisgaard H.
Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia.
Eur Respir J 1997 Oct ; 10 (10) : 2376-2379
53. Engesaeth VG, Warner JO, Bush A.
New associations of primary ciliary dyskinesia syndrome.
Pediatr Pulmonol 1993 ; 16 : 9-12
54. Escribano A, Armengot M, Marco V, Basterra J, Brines J.
An isotopic study of nasal mucociliary transport in newborns : preliminary investigation.
Pediatr Pulmonol 1993 ; 16 : 167-169
55. Escudier E, Boucherat M, Pinchon MC, Bernaudin JF, Peynegre R, Fleury J.
Des anomalies ciliaires sont-elles toujours présentes dans le syndrome de Kartagener ? Une étude chez 16 patients.
Ann Oto-Laryng (Paris) 1989 ; 106 : 302-305

56. Escudier E, Escalier D, Pinchon MC, Boucherat M, Bernaudin JF, Fleury-Feith J.
Dissimilar expression of axonemal anomalies in respiratory cilia and sperm flagellae in infertile men.
Am Rev Respir Dis 1990 ; 142 : 674-679
57. Eudy JD, Ma-Edmonds M, Yao SF, Talmadge CB, Kelley PM, Weston MD, Kimberling WJ, Sumegi J.
Isolation of a novel human homologue of the gene coding for echinoderm microtubule-associated protein (EMAP) from the Usher syndrome type 1a locus at 14q32.
Genomics 1997 Jul 1 ; 43 (1) : 104-106
58. Fang FC.
Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity.
J Clin Invest 1997 ; 99 : 2818-2825
59. Faure C, Verderi D, Schmit P, Sirinelli D, Salomon JL, Escalier D.
Syndrome d'immobilité ciliaire congénitale chez l'enfant : aspect radiologique pulmonaire.
Ann Radiol 1986 ; 29 : 301-311
60. Ferguson JL, McCaffrey TV, Kern EB, Martin WJ 2d.
The effects of sinus bacteria on human ciliated nasal epithelium in vitro.
Otolaryngol Head Neck Surg 1988 Apr ; 98 (4) : 299-304
61. Fonzi L, Lungarella G, Palatresi R
Lack of kinocilia in the nasal mucosa in the immotile-cilia syndrome.
Eur J Respir Dis 1982 Nov ; 63 (6) : 558-563
62. Forbes AR, Gamsu G.
Lung mucociliary clearance after anesthesia with spontaneous and controlled ventilation.
Am Rev Respir Dis 1979 ; 120 : 857-862
63. Forrest JB, Rossman CM, Newhouse MT, Ruffin R.
Activation of nasal cilia in immotile cilia syndrome.
Am Rev Respir Dis 1979 Sep;120(3):511-5.
64. Foster WM, Bergofsky EH.
Airway mucus membrane : effects of beta-adrenergic and anticholinergic stimulation.
Am J Med 1986 ; 81 (Suppl. 5A) : 28-35
65. Friedman NR, Pachigolla R, Deskin RW, Hawkins HK.
Optimal technique to diagnose primary ciliary dyskinesia.
Laryngoscope 2000 ; 110 : 1548-1551
66. Gao L, Kim KJ, Yankaskas JR, Forman HJ.
Abnormal glutathione transport in cystic fibrosis airway epithelia.
Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol 21) 1999 ; 227 : L113-118

67. Garnier P, Fajac I, Dessanges JF, Dall'Ava-Santucci J, Lockhart A, Dinh-Xuan AT.
Exhaled nitric oxide during acute changes of airways calibre in asthma.
Eur Respir J 1996 ; 9 : 1134-1138
68. Gasparini P, Grifa A, Savasta S, Merlo I, Bisceglia L, Totaro A, Zelante L.
The motilin gene: subregional localisation, tissue expression, DNA polymorphisms and exclusion as a candidate gene for the HLA-associated immotile cilia syndrome.
Hum Genet 1994 Dec ; 94 (6) : 671-674
69. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth AS, Penman-Splitt M, Bird LM, Bamforth JS, Burn J, Schlessinger D, Nelson DL, Casey B.
X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3.
Nature Genet 1997 ; 17 : 305-308
70. Gerrard CS, Gerrity TR, Yeates DB.
The relationships of aerosol deposition, lung size and the rate of mucociliary clearance.
Arch Environ Health 1986 ; 41 : 11-15
71. Gerrity TR, Cotromanes E, Garrart CS, Yeates DB, Lourenco RV.
The effect of aspirin on lung mucociliary clearance.
N Engl J Med 1983 ; 308 : 139-141
72. Gilain L, Zahm JM, Pierrot D, Fuchey C, Peynegre R, Puchelle E.
Nasal epithelial cell culture as a tool in evaluating ciliary dysfunction.
Acta Otolaryngol (Stockholm) 1993 ; 113 : 772-776
73. Gilgenkrantz S.
Asymétrie gauche-droite : une affaire qui tourne.
Médecine/sciences 1999 ; 15 : 1464-1465
74. Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, Kari UP, Zasloff M, Wilson JM.
Human beta-defensin 1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis.
Cell 1997 ; 88 : 553-560
75. Goodship J
Development of left-right asymmetry
21^{ème} Séminaire de génétique clinique ; Mai 2000 ; Trégastel
76. Gray J.
The mechanisms of ciliary movement. Photographic and stroboscopic analysis of ciliary movement.
Proc R Soc Biol 1930 ; 107 : 313-318
77. Greenstone M, Stanley P, McWilliam L, Dewar A, Cox T, Mackay IS, Cole PJ.
Mucociliary function and ciliary ultrastructure in patients presenting with rhinitis to Brompton Hospital nose clinic.
Eur J Resp Dis 1983 ; 64 (Suppl. 128) : 457-459

78. Greenstone M, Jones RW, Dewar A, Neville BG, Cole PJ.
Hydrocephalus and primary ciliary dyskinesia.
Arch Dis Child 1984 ; 59 : 481-482.
79. Greenstone M, Rutman A, Pavia D, Lawrence D, Cole PJ.
Normal axonemal structure and function in Kartagener's syndrome : an explicable paradox.
Thorax 1985 ; 40 : 956-957
80. Greenstone M, Rutman A, Dewar A, Mackay I, Cole PJ.
Primary ciliary dyskinesia: cytological and clinical features.
Q J Med 1988 May ; 67(253) : 405-423.
81. Gross D, Zidulka A, O'Brien C, Wight D, Fraser R, Rosenthal L et al.
Peripheral mucociliary clearance with high-frequency chest wall compression.
J Appl Physiol 1985 ; 58 : 1157-1163
82. Grossan M.
The saccharin test of nasal mucociliary function.
Eye Ear Nose Throat Mon 1975 ; 54 : 415-417
83. Guillerm R, Badré R, Hée J, Pastore R.
Effet de la température, de la PaO₂, PaCO₂ sur l'activité ciliaire de la trachée de mouton in vitro.
J Physiol 1966 ; 58 : 228-229
84. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, Bousquet J, Godard P, Holgate S, Polak JM.
Induction of nitric oxide synthase in asthma.
Lancet 1993 ; 342 : 1510-1513
85. Hazouard E, Segalen J, Belleguic C, Quinquenel ML, Kernec J, Diot P, Delaval P.
Dilatations des bronches localisées de l'adulte révélatrices d'une anomalie ciliaire familiale.
Rev Mal Respir 1999 ; 16 : 839-841
86. Hée J, Guillerm R.
La fonction mucociliaire et ses modifications sous l'influence de certaines agressions.
Bull Eur Physiopathol Respir 1977 ; 13 : 11-25
87. Helleday R, Huberman D, Blomberg A, Stjernberg N, Sandstrom T.
Nitrogen dioxide exposure impairs the frequency of the mucociliary activity in health subjects.
Eur Resp J 1995 ; 8 : 1664- 1668
88. Hellinckx J, Demedts M, De Boeck K.
Primary ciliary dyskinesia: evolution of pulmonary function.
Eur J Pediatr 1998 May ; 157 (5) : 422-426

89. Hermens W, Merkus F.
The influence of drugs on nasal ciliary movement.
Pharm Res 1987 ; 4 : 445-449
90. Herzon FS, Murphy S.
Normal ciliary ultrastructure in children with Kartagener's syndrome.
Ann Otol Rhinol Laryng 1980 ; 89 : 81-83
91. Hirsch JA, Tokayer JL, Rorinson MJ, Sackner MA.
Effects of dry air and subsequent humidification on trachéal mucous velocity in dogs.
J Appl Physiol 1975 ; 39 : 242-246
92. Ho AM, Friedland MJ.
Kartagener's syndrome : anesthetic considerations
Anesthesiology 1992 ; 77 : 386-388
93. Holma B, Hegg PO.
PH and protein-dependent buffer capacity and viscosity of respiratory mucus. Their interrelationships and influence on health.
Sci Total Environ 1989 ; 84 : 71-82
94. Jain B, Lubinstein I, Robbins RA, Leise KL, Sisson JH.
Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide.
Biochem Biophys Res Commun 1993 ; 191 : 83-88
95. Jones KL, Hegad AH, Hillman BC, Simpson KL, Jinkins PA, Grisham MB, Owens MW, Sato E, Robbins RA.
Elevation of nitrotyrosine and nitrate concentrations in cystic fibrosis sputum.
Pediatr Pulmonol 2000 ; 30 : 79-85
96. Jonsson MS, McCormick JR, Gillies CG, et al.
Kartagener's syndrome with motile cilia.
N Engl J Med 1982 ; 307 : 1131-1133
97. Jorissen M, Vereecke J, Carmeliet E, Van den Berghe H, Cassiman JJ
Outward-rectifying chloride channels in cultured adult and fetal human nasal epithelial cells.
J Membr Biol 1990 Aug ; 117 (2) : 123-130
98. Jorissen M, Bertrand B, Eloy P.
Ciliary dyskinesia in the nose and paranasal sinuses.
Acta Otorhinolaryngol Belg. 1997 ; 51(4) : 353-366
99. Jorissen M, Willems T, Van der Schueren B
Nasal ciliary beat frequency is age independent.
Laryngoscope 1998 Jul ; 108 (7) : 1042-1047
100. Kantar A, Oggiano N, Giorgi PL, Fiorini R.
Membrane fluidity of polymorphonuclear leukocytes from children with PCD.
Pediatr Res 1993 ; 34 : 725-728

101. Karadag B, James AJ, Gültekin E, Wilson NM, Bush A.
Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia.
Eur Respir J 1999 Jun ; 13 (6) : 1402-1405
102. Kartagener M.
Zur pathogenese der bronchiectasien: bronchiectasien bei situs viscerum inversus.
Beitr Klin Tuberk 1935 ; 83 : 489-501
103. Kay VJ, Irvine DS.
Successful in-vitro fertilization pregnancy with spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome: case report.
Hum Reprod 2000, 15 : 135-138
104. Kharitonov SA, Yates DH, Robbins RA, Logan-Sinclair RB, Shinebourne EA, Barnes PJ.
Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients.
Lancet 1994 Jan 15 ; 343 : 133-135
105. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB, Barnes PJ.
Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis.
Am J Respir Crit Care Med 1995 ; 151 : 1889-1893
106. Kharitonov SA.
Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in respiratory diseases other than asthma.
Eur Respir Rev 1999 ; 9 : 68, 223-226
107. Khor A, Gray ME, Hull WM, Whitsett JA, Stahlman MT.
Developmental expression of SP-A and SP-A mRNA in the proximal and distal respiratory epithelium in human fetus and newborn.
J Histochem Cytochem 1993 ; 41 : 1311-1319
108. Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD, Holden WE.
Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans.
Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 153 : 829-836
109. Koh YY, Park Y, Jeong JH, Kim CK, Min YG, Chi JG.
The effect of regular salbutamol on lung function and bronchial responsiveness in patients with primary ciliary dyskinesia.
Chest 2000 ; 117 : 427-433
110. Kollberg H, Mossberg B, Afzelius BA, Philipson K, Camner P.
Cystic fibrosis compared with the immotile-cilia syndrome. A study of mucociliary clearance, ciliary ultrastructure, clinical picture and ventilatory function.
Scand J Respir Dis 1978 ; 59 (6) : 297-306
111. Kovesi T, Sinclair B, MacCormick J, Matzinger MA, Carpenter B.
Primary ciliary dyskinesia associated with a novel microtubule defect in a child with Down's syndrome.
Chest 2000 Apr ; 117 (4) : 1207-1209.

112. Landa FJ, Hirsch LA, Lebeaux MJ.
Effects of topical and general anesthetic agents on tracheal mucus velocity of sheep.
J Appl Physiol 1975 ; 38 : 946-948
113. Lansley AB, Sanderson MJ, Dirksen ER.
Control of the beat cycle of respiratory tract cilia by Ca²⁺ and cAMP.
Am J Physiol 1992 ; 363 : L232-L242
114. Lee WI, Verdugo P.
Laser light-scattering spectroscopy ; a new application in studying of ciliary activity.
Biophys J 1976 ; 16 : 1115-1119
115. Leicht GJ, Frid LH, Phoenix D.
The effects of ethanol on mucociliary clearance.
Clin Exp Res 1985 ; 9 : 277-280
116. Leikauf G, Yeates DB, Wales KA, Spektor D, Albert RE, Lipmann M.
Effects of sulfuric acid aerosol on respiratory mechanics and mucociliary particle clearance in healthy non-smoking adults.
Am Ind Hyg Assoc J 1981 ; 42 : 273-282
117. Liechti-Gallati S, Kraemer R.
Cystic fibrosis mutations and immotile cilia syndrome.
Clin Genet 1995 Jun ; 47 (6) : 328-329
118. Lindberg S, Cervin A, Runner T.
Low levels of nasal nitric oxide correlate to impaired mucociliary fonction in the upper airways.
Acta Otolaryngol 1997 ; 117 : 728-734
119. Lioté H, Zahm JM, Pierrot D, Puchelle E.
Role of mucus and cilia in nasal mucociliairy clearance in healthy subjects.
Am Rev Respir Dis 1989 ; 140 : 132-136
120. Lopez-Vidriero MT, Costello J, Clarke TJ, Das L, Keal EE, Reid L.
Effect of atropine on sputum production.
Thorax 1975 ; 30 : 543-547
121. Loukides S, Kharitonov S, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ.
Effect of L-arginine on mucociliary function in primary ciliary dyskinesia.
Lancet 1998 Aug 1 ; 352 (9125) : 371-372
122. Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K.
Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome.
Eur Respir J 1994 Aug ; 7 (8) : 1501-1504
123. Lundgren R, Grubbstrom J, Philipson K, Haglund S, Mossberg B, Camner P.
Tracheobronchial clearance after flexible fiberoptic bronchoscopy.
Eur J Respir Dis 1983 ; 64 : 3-8

124. Lurie M, Rennert G, Goldenberg S, Rivlin J, Greenberg E, Katz I.
Ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia and other chronic respiratory conditions: the relevance of microtubular abnormalities.
Ultrastruct Pathol 1992 Sep-Oct ; 16 (5) : 547-553
125. Maiti AK, Mattéi MG, Jorissen M, Volz A, Ziegler A, Bouvagnet P.
Identification, tissue specific expression, and chromosomal localization of several human dynein heavy chain genes.
Eur. J. Hum. Genet 2000, sous presse
126. Man SF, Logus JW, Mok K, Yamamoto H, Ahmed IH, Man GC et al.
Effects of irradiation on canine tracheal epithelium : a physiological and morphological correlate.
Exp Lung Res 1987 ; 12 : 223-238
127. Marchini M, Losa GA, Nava S, Di Nola G, Fedele L.
Ultrastructural aspects of endometrial surface in Kartagener's syndrome.
Fertil Steril 1992 ; 57 : 461-463
128. Martius F
Eine Methode zur absoluten Frequenzbestimmung der Flimmerbewegung auf stroboskopischem Wege.
Arch Anat Physiol 1884 ; 8 : 456-461
129. Maurer DR, Liebman J.
Effects of ethanol on in vitro ciliary motility.
J Appl Physiol 1988 Oct ; 65(4) : 1617-1620.
130. McEvoy RD, Davies NJ, Hedenstierna G, Hartman MT, Spragg RG, Wagner PD.
Lung mucociliary transport during high-frequency ventilation.
Am Rev Respir Dis 1982 ; 126 :452-456
131. Meeks M, Walne A, Spiden S, Simpson H, Mussaffi-Georgy H, Hamam HD, Fehaid EL, Cheehab M, Al-Dabbagh M, Polak-Charcon S, Blau H, O'Rawe A, Mitchison HM, Gardiner RM, Chung E.
A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q.
J. Med. Genet 2000 ; 37 : 241-244
132. Meeks M, Bush A.
Primary ciliary dyskinesia (PCD)
Pediatr Pulmonol 2000 ; 29 : 307-316
133. Mierau GW, Agostini R, Beals TF et al.
The role of electron microscopy in evaluating ciliary dysfunction : report of a workshop.
Ultrastruct Pathol 1992 ; 16 : 245-254
134. Min YG, Shin JS, Choi SH, Chi JG, Yoon CJ.
Primary ciliary dyskinesia : ultrastructural defects and clinical features.
Rhinology 1995 ; 33 : 189-193

135. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, Greenstone MA et al.
Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection.
Thorax 1994 ; 49 : 684-687
136. Mygind N, Pedersen M, Nielsen MH.
Primary and secondary ciliary dyskinesia.
Acta Otolaryngol 1983 May-Jun ; 95 (5-6) : 688-694
137. Narayan D, Krishnan SN, Upender M, Ravikumar TS, Mahoney MJ, Dolan TF Jr, Teebi AS, Haddad GG.
Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome).
J Med Genet 1994 Jun ; 31 (6) : 493-496
138. Niggemann B, Muller A, Nolte A, Schnoy N, Wahn U.
Abnormal length of cilia--a cause of primary ciliary dyskinesia--a case report.
Eur J Pediatr 1992 Jan ; 151 (1) : 73-75
139. Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y et al.
Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein.
Cell 1998 ; 95 : 829-837
140. Oggiano N, Kantar A, Fabrizzi E, Cutrona F, Pagni R, Gentili M, Fabrizzi GC, Giorgi PL.
Respiratory distress in a newborn with primary ciliary dyskinesia, situs inversus and Turner syndrome.
Minerva Pediatr 1994 ; 46 : 153-155
141. Pan Y, McCaskill CD, Thompson KH, Hicks J, Casey B, Shaffer LG, Craigen WJ.
Paternal isodisomy of chromosome 7 associated with complete situs inversus and immotile cilia.
Am J Hum Genet 1998 Jun ; 62 (6) : 1551-1555
142. Paolucci F, Cinti S, Cangiotti A, Oggiano N, Giorgi PL, Mancini R, Jezequel AM, Orlandi F.
Steatosis associated with immotile cilia syndrome : an unrecognized relationship ?
J Hepatol 1992 ; 14 : 317-324
143. Pavia D. Lung mucociliary clearance. In : Clarke SW, Pavia D eds.
Aerosols and the lung : clinical and experimental aspects.
London : Butterworths, 1984 : 127-155
144. Pavia D, Bateman JR, Sheahan NF, Agnew JE, Clarke SW.
Tracheobronchial mucociliary clearance in asthma: impairment during remission.
Thorax 1985 Mar ; 40 (3) : 171-175
145. Pedersen M, Rebbe H.
Absence of arms in the axoneme of immobile human spermatozoa.
Biol Reprod 1975 ; 12 : 541-544

146. Pedersen M.
Specific types of abnormal ciliary motility in Kartagener's syndrome and analogous respiratory disorders : a quantified microphoto-oscillographic investigation of 27 patients.
Eur J Respir Dis 1983 ; 64 (Suppl. 127) : 78-90
147. Pennarun G, Escudier E, Chapelin C, Bridoux AM, Cacheux V, Roger G, Clement A, Goossens M, Amselem S, Duriez B.
Loss-of-function mutations in a human gene related to *Chlamydomonas reinhardtii* dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia.
Am J Hum Genet 1999, 65 :1508-19.
148. Perraudeau M, Scott J, Walport M, Oakley C, Bloom S, Brooks D.
Late presentation of Kartagener's syndrome. Consequences of ciliary dysfunction. Clinical conference.
B M J 1994 Feb ; 308 : 519-521
149. Phillips GE, Thomas S, Heather S, Bush A.
Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge.
Eur Respir J 1998 Jun ; 11 (6) : 1389-1391.
150. Picco P, Leveratto L, Cama A, Vigliarolo MA, Levato GL, Gattorno M, Zammarchi E, Donati MA.
Immotile cilia syndrome associated with hydrocephalus and precocious puberty : a case report.
Eur J Pediatr Surg 1993 ; 3 (Suppl. 1) : 20-21
151. Pillai RS, Chandra T, Miller IF, Lloyd-Still J, Yeates DB.
Work of adhesion of respiratory tract mucus.
J Appl Physiol 1992 ; 72 : 1604-1610
152. Plotkowski MC, Beck G, Tournier JM, Bernardo-Filho M, Marques EA, Puchelle E.
Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelium and the effect of leukocyte elastase.
J Med Microbiol 1989 ; 30 : 285-293
153. Proetz AW.
Studies of nasal cilia in the living mammal.
Ann Otol (St. Louis) 1933 ; 42 : 778-785
154. Proetz AW, Pflingsten M.
Ciliated nasal epithelium : its culture in vitro, preliminary report.
Ann Otol 1936 ; 45 : 400-409
155. Puchelle E, Aug F, Bertrand A.
Comparaison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man.
Acta Otolaryngol 1981 ; 91 : 297-303

156. Puchelle E, Zahm JM, Duvivier C.
Spinnability of bronchial mucus. Relationship with viscoelasticity and mucus transport properties.
Biorheology 1983 ; 20 : 239-249
157. Puchelle E, Zahm JM, Quemada D.
Rheological properties controlling mucociliary frequency and respiratory mucus transport.
Biorheology 1987 ; 24 : 557-563
158. Puchelle E, Herard AL, Zahm JM.
Airway mucociliary epithelium injury and repair. In : Baum GL, Priel Z, Roth Y, Liron N, Ostfeld E eds. Cilia mucus, and mucociliary interactions.
New York : Marcel Dekker, 1998 : 203-217
159. Puchelle E, Liote H, Zahm JM
Physiologie et physiopathologie de l'épuration du mucus des voies aériennes
Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-000-A-67, 1999, 15 p.
160. Rautiainen M, Matsune S, Yoshitsugu M, Ohyama M.
Ciliary orientation in the « immotile cilia » syndrome.
Eur Arch Otorhinolaryngol 1990 ; 247 (2) : 100-103
161. Rautiainen M, Nuutinen J, Collan Y.
Short nasal respiratory cilia and impaired mucociliary function.
Eur Arch Otorhinolaryngol 1991 ; 248 : 271-274
162. Rayner CFJ, Rutman A, Dewar A, Greenstone MA, Cole PJ, Wilson R.
Ciliary disorientation alone as a cause of primary ciliary dyskinesia syndrome.
Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 153 : 1123-1129
163. Reimer A, Toremalm NG.
The mucociliary activity of the upper respiratory tract.
Acta Oto-Lar 1978 ; 86 : 283-288
164. Robson AM, Smallman LA, Gregory J, Drake-Lee AB.
Ciliary ultrastructure in nasal brushings.
Cytopathology 1993 ; 4 (3) : 149-159
165. Rossmann CM, Lee RM, Forrest JB, Newhouse MT.
Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases.
Am Rev Respir Dis 1984 ; 129 : 161-167
166. Roth Y, Kronenberg J.
Nasal ciliary motility in retinitis pigmentosa
Auris Nasus Larynx (Japan) 1992 ; 19 : 275-277

167. Rott HD.
Genetics of Kartagener's syndrome.
Eur J Respir 1983 ; 64 (Suppl. 127) : 1-4
168. Rubin BK.
Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) and inflammatory lung disease.
Clin Chest Med 1988 ; 9 : 657-668
169. Russi EW, Abraham WM, Chapman GA, Stevenson JS, Codias E, Wanner A.
Effects of leukotriene D4 on mucociliary and respiratory function in allergic and nonallergic sheep.
J Appl Physiol 1985 ; 59 : 1416-1422
170. Rutland J, Griffin WM, Cole PJ.
Nasal brushing and measurement of ciliary beat frequency.
Chest 1981 ; 80 : 865-867
171. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P.
Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure.
J Clin Pathol 1982 ; 35(3) : 357-359
172. Rutland J, Cox T, Dewar A, Cole P.
Screening for ciliary dyskinesia - a spectrum of defects of motility and structure.
Eur J Respir Dis Suppl. 1983 ; 127 : 71-77
173. Salomon JL, Tournier G.
Dyskinésie ciliaire primitive des bronches de l'enfant.
Encycl Med Chir (Paris-France), Pédiatrie 4064 A²⁰ et *Pneumologie* 6039 B¹⁰, 1991, 7p.
174. Samuel I.
Kartagener's syndrome with normal spermatozoa. Letter.
Jama 1987 ; 258 : 1329-1330
175. Sanada Y, Kojima Y, Fonkalsrud EW.
Injury of cilia induced by tracheal tube cuffs.
Surg Gynecol Obstet 1982 ; 154 : 648-652
176. Sanderson MJ.
Mechanisms controlling airway ciliary activity. In : Rogers DF, Lethem MI eds. *Airway mucus. Basic mechanisms and clinical perspectives.*
Berlin : Birkhäuser Verlag 1997 : 91-116
177. Santamaria F, de Santi MM, Grillo G, Sarnelli P, Caterino M, Greco L.
Ciliary motility at light microscopy: a screening technique for ciliary defects.
Acta Paediatr. 1999 Aug ; 88 (8) : 853-857
178. Schuil PJ, Ten Berge M, Van Gelder JM, Graamans K, Huizing EH.
Effects of prostaglandins D2 and E2 on ciliary beat frequency of human upper respiratory cilia in vitro.
Acta Otolaryngol. 1995 May ; 115 (3) : 438-442

179. Shepherd RC.
Primary ciliary dyskinesia syndrome and primary generalised epilepsy.
Scott Med J. 1999 Jun ; 44(3) : 81-82
180. Siewert A.
Über einen fall von bronchiektasie bei einem patienten mit situs inversus viscerum.
Berl Klin Wochenschr 1904 ; 41:139-141
181. Sleight MA, Blake JR, Liron N.
The propulsion of mucus by cilia.
Am Rev Respir Dis 1988 ; 137 : 726-741
182. Sturgess JM, Reid L.
An organ culture study on the effect of drugs on the secretory activity of the human bronchial submucosal gland.
Clin Sci 1972 ; 43 : 533-543
183. Sturgess JM, Chao J, Turner JA
Transposition of ciliary microtubules: another cause of impaired ciliary motility.
N Engl J Med 1980 Aug 7 ; 303 (6) : 318-22
184. Sturgess JM, Turner JAP.
Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome.
Perspect Pediatr Pathol 1984 ; 8(2) : 133-161
185. Sturgess JM, Thompson MW, Czegledy-Nagy E, Turner JAP.
Genetic aspects of immotile cilia syndrome.
Am J Med Genet 1986 ; 25 : 149-160
186. Tamaoki J, Chiyotani A, Sakai N, Takeyama K, Konno K.
Effect of azelastine on sulphur dioxide induced impairment of ciliary motility in airway epithelium.
Thorax 1993 May ; 48 (5) : 542-546
187. Ten Berge M, Brinkhorst G, Kroon AA, de Jongste JC.
DNase treatment in primary ciliary dyskinesia--assessment by nocturnal pulse oximetry.
Pediatr Pulmonol 1999 Jan ; 27 (1) : 59-61
188. Toskala E, Nuutinen J, Rautiainen M, Torkkeli T.
The correlation of mucociliary transport and scanning electron microscopy of nasal mucosa.
Acta Otolaryngol (Stockh) 1995 ; 115 : 61-65
189. Turner JA, Corkey CW, Lee JY, Levison H, Sturgess J.
Clinical expressions of immotile cilia syndrome.
Pediatrics 1981 ; 67 : 805-810

190. Umeda A, Yoshida T, Yamaguchi K, Kanazawa M, Torikata C.
Immunohistochemical analysis of rat and human respiratory cilia with anti-dynein antibody: comparison between normal cilia and pathological cilia in primary ciliary dyskinesia.
Virchows Arch 1995 ; 427 (4) : 401-406
191. Valerius NH, Knudsen BB, Pedersen M.
Defective neutrophil motility in patients with primary ciliary dyskinesia.
Eur J Clin Invest 1983 ; 13 : 489-494
192. Van der Baan S, Veerman AJ, Wulffraat N, Bezemer PD, Feenstra L.
Primary ciliary dyskinesia : ciliary activity.
Acta Otolaryngol Stockh 1986 ; 102 : 274-281
193. Van der Baan S.
Primary ciliary dyskinesia and the middle ear.
Laryngoscope 1991 ; 101 : 751-754
194. Van Dorp DB, Wright AF, Carothers AD, Bleeker-Wagemakers EM.
A family with RP3 type of X-linked retinitis pigmentosa : an association with ciliary abnormalities.
Hum Genet 1992 ; 88 : 331-334
195. Venizelos PC, Gerrity TR, Yeates DB.
Response of human mucociliary clearance to acute alcohol administration.
Arch Environ Health 1981 ; 36 : 194-201
196. Verra F, Escudier E, Bignon J, Pinchon MC, Boucherat M, Bernaudin JF, de Cremoux H.
Inherited factors in diffuse bronchiectasis in the adult : a prospective study.
Eur Respir J 1991 ; 4 : 937-944
197. Volz A, Weiss E, Trowsdale J, Ziegler A.
Presence of an expressed beta-tubulin gene (TUBB) in the HLA class I region may provide the genetic basis for HLA-linked microtubule dysfunction.
Hum Genet 1994 Jan ; 93 (1) : 42-46
198. Waite DA, Wakefield SJ, Mackay JB, Ross IT.
Mucociliary transport and ultrastructural abnormalities in polynesian bronchiectasis.
Chest 1981 ; 80 (Suppl. 6) : 896-898
199. Walt H, Campana A, Balerna M, et al.
Mosaicism of dynein in spermatozoa and cilia and fibrous sheath aberrations in an infertile man.
Andrologia 1983 ; 15 : 295-300
200. Wilson R, Roberts D, Cole P.
Effect of bacterial products on human ciliary function in vitro.
Thorax 1985 ; 40 : 125-131

201. Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD, et al.
Kartagener's syndrome with motile cilia and immotile spermatozoa.
Am Rev Respir Dis 1986 ; 134 : 1233-1236
202. Witt M, Wang Yf, Wang S, Sun Ce, Pawlik J, Rutkiewicz E, Zebrak J, Diehl SR.
Exclusion of chromosome 7 for Kartagener syndrome but suggestion of linkage in families with other forms of primary ciliary dyskinesia.
Am J Hum Genet 1999 Jan ; 64 (1) : 313-318
203. Wong JW, Keens TG, Wannamaker EM, Crozier DN, Levison H, Aspin N.
Effects of gravity on tracheal mucus transport rates in normal subjects and in patients with cystic fibrosis.
Pediatrics 1977 ; 60 : 146-152
204. Wolff RK, Dolovich MB, Obminski G, Newhouse MT.
Effects of exercise and eucapnic hyperventilation on bronchial clearance in man.
J Appl Physiol 1977 ; 43 : 46-50
205. Wood RE, Wanner A, Hirsch J, Farrell PM.
Tracheal mucociliary transport in patients with cystic fibrosis and its stimulation by terbutaline.
Am Rev Respir Dis 1975 Jun ; 111 (6) : 733-738
206. Xue C, Botkin SJ, Johns RA.
Localisation of endothelial NOS at the basal microtubule membrane in ciliated epithelium of rat lung.
J Histochem Cytochem 1996 ; 44 : 463-471
207. Yates AL.
Methods of estimating the activity of the ciliated epithelium within the sinus.
J Laryngol 1924 ; 39 : 554
208. Yergin BM, Sakethkhoo K, Michaelson ED, Serafini SM, Kovitz K, Sackner M.
A roentgenographic method for measuring nasal mucous velocity.
J Appl Physiol 1978 ; 44 : 964-968
209. Ziment I.
Theophylline and mucociliary clearance.
Chest 1987 ; 92 (Suppl. 1) : 385-435



VU

NANCY, le **27 SEPTEMBRE 2000**

Le Président de Thèse

Professeur **P. MONIN**

NANCY, le **9 OCTOBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **16 OCTOBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE THESE

Les dyskinésies ciliaires primitives constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques à transmission autosomique récessive responsables d'anomalies ultrastructurales et fonctionnelles des cils, les rendant immobiles ou dysmobiles. Le transport mucociliaire dans les voies aériennes est donc altéré. Les signes débutent dès la toute petite enfance avec des infections récurrentes des voies aériennes (toux chronique avec bronchorrhée, rhinosinusite ou otite moyenne séreuse chroniques). Le dysfonctionnement ciliaire s'accompagne en général du même dysfonctionnement au niveau des flagelles des spermatozoïdes. Il est responsable chez l'homme d'une stérilité qui peut être un des modes de diagnostic de la dyskinésie ciliaire primitive. La moitié des patients ont un situs inversus et on parle alors de syndrome de Kartagener. Le test d'inhalation de saccharine apporte une orientation diagnostique mais nécessite une immobilité de la part du sujet testé. Il est donc réalisable chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans. Un brosseage ou une biopsie de la muqueuse ciliaire est nécessaire pour affirmer le diagnostic. Elle doit être réalisée à distance d'un épisode infectieux. Elle permet une analyse de la fonction par une étude de la fréquence des battements ciliaires, et de la structure des cils par une étude en microscopie électronique. Diverses anomalies structurales ont été mises en évidence, la plus fréquente étant l'absence de bras de dynéine. Le pronostic de la maladie est respiratoire. La répétition des épisodes infectieux bronchopulmonaires peut aboutir au développement de bronchectasies avec insuffisance respiratoire chronique. Il n'existe pas de traitement étiologique de la dyskinésie ciliaire primitive. Néanmoins, une prise en charge précoce aide à prévenir le développement de bronchectasies. Elle associe des mesures d'hygiène et de prophylaxie respiratoire, une kinésithérapie respiratoire quotidienne, une antibiothérapie précoce en cas d'épisodes infectieux, généralement associée à un traitement bronchodilatateur. Cette étude souligne l'importance d'évoquer le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive devant toute dilatation des bronches de l'enfant et notamment devant une forme localisée, après avoir éliminé une mucoviscidose, même si une association a été décrite.

Clinical aspects of primary ciliary dyskinesia in children : about 13 observations

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2000

MOTS CLEFS : Dyskinésie ciliaire primitive - Syndrome de Kartagener - Situs Inversus - Cils - Dynéine - Bronchectasies - Enfants

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

9, Avenue de la Forêt de Haye

B.P. 184

54505 VANDOEUVRE - LES - NANCY CEDEX
