

Dyskinésie ciliaire primitive

Primary ciliary dyskinesia

E. Escudier^{a,*}, A. Tamalet^b, V. Prulière-Escabasse^c, G. Roger^d, A. Coste^c

^a Département de génétique, cytogénétique et embryologie (biologie de la reproduction), groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^b Service de pneumopédiatrie, hôpital Trousseau, Paris, France

^c Service d'ORL et de chirurgie cervicofaciale, hôpitaux intercommunal et H.-Mondor, Créteil, France

^d Service d'ORL, hôpital Trousseau, Paris, France

Disponible sur internet le 27 septembre 2006

Résumé

Les Dyskinésies ciliaires primitives (DCP, MIM 242650) constituent un groupe hétérogène de maladies respiratoires génétiques (fréquence 1/16 000) classiquement transmises selon un mode autosomique récessif. Dans la moitié des cas, la maladie est associée à un situs inversus (syndrome de Kartagener). Les DCP sont caractérisées par un défaut de l'épuration mucociliaire lié à des anomalies des cils, à l'origine d'infections respiratoires récidivantes. L'anomalie ciliaire la plus fréquente et la première identifiée porte sur les bras de dynéine. Les DCP présentent ainsi une grande hétérogénéité génétique et seuls trois gènes ont été identifiés jusqu'à présent chez quelques patients atteints de DCP avec absence des bras externes de dynéine. Les principales manifestations respiratoires, nasales et bronchiques, les anomalies de la structure et de la fonction ciliaires, ainsi que les bases moléculaires des DCP sont présentées dans cette revue.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD, MIM 242650) is an inherited respiratory disease caused by functional and ultrastructural abnormalities of respiratory cilia. This disorder, which affects 1 in 16,000 individuals, is usually transmitted as an autosomal recessive trait. In half the cases, PCD is associated with *situs inversus* (Kartagener syndrome). PCD is characterized by impaired mucociliary clearance resulting from a lack of ciliary motion, which is responsible for recurrent respiratory infections. The most frequent and first identified ciliary defect involves the dynein arms. The genetic heterogeneity underlying PCD is extremely important, and only three genes have as yet been identified in a few PCD patients with absence of outer dynein arms. The main clinical symptoms, at pulmonary and ENT levels, the abnormalities of ciliary structure and function, and the molecular basis of PCD will be reported in this review.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Dyskinésies ciliaires primitives ; Syndrome de Kartagener ; Cils ; Dynéine ; Dilatation des bronches ; Rhinosinusites ; Polypose nasosinusienne ; Maladies rares

Keywords: Primary ciliary dyskinesia; Kartagener syndrome; Cilia; Dynein; Bronchiectasis; Rhinosinusitis; Nasal polyposis; Orphan diseases

1. Introduction

Les dyskinésies ciliaires primitives (DCP) [MIM 242650] sont des maladies génétiques rares, regroupant des pathologies respiratoires liées à une anomalie constitutionnelle des cils [1].

Les DCP sont responsables d'infections des voies aériennes hautes et basses se manifestant classiquement dès l'enfance. Ces infections respiratoires, secondaires à un défaut de l'épuration mucociliaire, se traduisent par des bronchopneumopathies et des rhinosinusites récidivantes, évoluant respectivement vers une dilatation des bronches et une polypose nasosinusienne. Dans la moitié des cas, il existe une rotation inverse des viscères (*situs inversus*), réalisant alors le syndrome de Kartagener (MIM 244400) [2], défini par la triade bronchiectasies, sinusi-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : estelle.escudier@psl.aphp.fr (E. Escudier).

tes chroniques et situs inversus, qui constitue donc un sous-groupe des DCP. Chez les individus de sexe masculin, il existe de plus dans la majorité des cas une stérilité en raison de la similitude entre cils et flagelle du spermatozoïde. L'anomalie ciliaire la première décrite et la plus fréquente, retrouvée chez les patients atteints de DCP, correspond à une absence des bras de dynéine externes qui portent l'activité ATPasique indispensable au mouvement ciliaire.

2. Cils

Les cils sont des expansions cellulaires spécialisées dont la structure est proche du flagelle des spermatozoïdes. Il existe deux types de cils : les cils mobiles constitués d'une paire de microtubules centraux entourée de neuf doublets périphériques (arrangement « 9 + 2 ») et les cils primaires, ou monocils, qui ne possèdent pas de microtubules centraux (arrangement « 9 + 0 »). Les cils mobiles assurent la mobilisation des fluides à la surface des épithéliums ciliés respiratoires, épendymaires ou tubaires. Les cils primaires, retrouvés de manière transitoire dans de très nombreux types cellulaires, sont le plus souvent immobiles. Ils auraient un rôle de mécanorécepteurs, percevant des informations du microenvironnement cellulaire et interviendraient dans la latéralisation des organes au cours du développement. Chez l'embryon de souris, les cellules nodales, situées à l'avant de la ligne primitive, portent un cil « 9 + 0 » animé d'un mouvement de rotation induisant un flux extracellulaire orienté vers la gauche qui détermine l'expression de gènes de latéralisation. Enfin il existe des dérivés ciliaires dans des cellules sensorielles (photorécepteurs, cellules olfactives ou de l'oreille interne) [3].

Les *cellules ciliées respiratoires* sont présentes dans les voies aériennes supérieures, du nez aux bronchioles terminales. Chaque cellule ciliée porte environ 200 cils (6 µm de long et 0,25 µm de diamètre) dont le mouvement coordonné assure la propulsion du mucus le long des voies aériennes de conduction, première ligne de défenses de l'appareil respiratoire. L'*axonème*, cytosquelette interne du cil, est le support du mouvement ciliaire. Il est constitué d'une paire de microtubules centraux entourée d'une gaine (complexe central) et de neuf doublets de microtubules périphériques (A et B) reliés entre eux par les liens de nexine et à la paire centrale par les ponts radiaux (Fig. 1) [4].

Les battements ciliaire et flagellaire se font par glissements des microtubules périphériques les uns contre les autres, mouvements médiés par les *bras de dynéine*. Les bras de dynéine internes (BDI) et bras de dynéine externes (BDE) sont des complexes multiprotéiques, accrochés à intervalles réguliers sur les microtubules A. Les BDI déterminent l'amplitude du mouvement ciliaire, alors que les BDE renforceraient la vélocité et accéléreraient la fréquence du battement. La structure axonémale étant très conservée au cours de l'évolution, les études menées chez *Chlamydomonas reinhardtii*, algue unicellulaire biflagellée, ont permis de montrer que les bras de dynéine sont constitués de plusieurs chaînes de dynéines réparties en trois familles. Les chaînes lourdes (DHC) possèdent des propriétés ATPasiques, les chaînes intermédiaires (DIC) participent à l'assemblage et à l'ancrage des bras sur le microtubule A, et les chaînes légères (DLC) interviendraient dans la régulation de l'activité des dynéines [5].

La mise en place des cils (ciliogénèse) au cours du développement et lors du renouvellement des cellules ciliées nécessite la synthèse et l'assemblage des protéines de structure des cils. Les protéines axonémales synthétisées dans le cytoplasme, sont transportées grâce au transport intraflagellaire [6]. Bien que de nombreux gènes codant des protéines de structure des cils restent à caractériser, certains facteurs de transcription (comme HFH4, *hepatocyte nuclear factor/forkhead homologue 4*) ayant un rôle clef dans la ciliogénèse ont été identifiés chez la souris [7].

3. Présentation clinique des DCP

Les manifestations cliniques concernent essentiellement les voies aériennes et l'appareil génital. Plus rarement, les DCP peuvent être associées à des malformations cardiaques, rénales ou à des atteintes sensorielles, réalisant alors des phénotypes complexes [8–12].

3.1. Manifestations respiratoires

Les anomalies des cils respiratoires, à l'origine d'une altération du transport mucociliaire sont responsables d'infections respiratoires chroniques, débutant le plus souvent dans l'enfance.

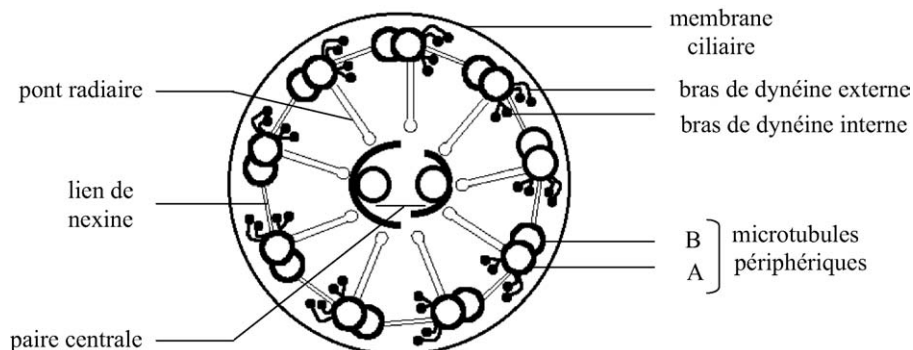


Fig. 1. Schéma de l'axonème ciliaire.

3.1.1. Atteinte pulmonaire [10]

La symptomatologie respiratoire débute précocement, avec la présence d'une détresse respiratoire retrouvée dans 50 à 70 % des cas selon les études. Cela souligne l'importance des cils dans l'épuration du liquide pulmonaire, mais ne semble pas être un facteur pronostique.

Ensuite les symptômes n'ont aucun caractère spécifique sauf de part leur caractère chronique persistant et perannuel. Il s'agit d'un encombrement bronchique chronique, d'une toux grasse quotidienne avec des phases d'exacerbations et de surinfections. Les sécrétions ont alors un caractère mucopurulent, les épisodes sont parfois fébriles. On évoquera le diagnostic devant des pneumopathies à répétition ou face à un asthme atypique ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles.

L'évolution radiologique est marquée par l'apparition d'un syndrome bronchique puis de bronchectasies, atteignant plus souvent les bases, en particulier le lobe moyen. Le scanner thoracique est un examen indispensable pour confirmer l'existence de bronchectasies, leurs topographies et l'état du parenchyme pulmonaire. Ces bronchectasies, apparaissant précocement, sont retrouvées chez 60 à 70 % des patients au moment du diagnostic.

La fonction respiratoire est souvent altérée, avec l'existence d'un syndrome obstructif le plus souvent non réversible après bronchodilatateurs, et d'une hypoxie. La dégradation fonctionnelle est très lente.

Sur le plan bactériologique, les voies aériennes de ces patients sont souvent colonisées à *Haemophilus influenzae*, beaucoup plus rarement à staphylocoque, puis rarement et tardivement à *Pseudomonas aeruginosa*. Mais les études bactériologiques sont peu nombreuses.

À tout âge, ces manifestations bronchopulmonaires doivent faire évoquer le diagnostic de DCP surtout en présence d'un situs inversus, d'un contexte familial de consanguinité ou d'atteinte de la fratrie, d'une association à une symptomatologie ORL riche et précoce. L'absence d'autre diagnostic étiologique (mucoviscidose, déficit immunitaire, pathologie d'inhalation) doit inciter à entreprendre les explorations ciliaires. Chez l'adulte, le tableau est celui d'une bronchopneumopathie obstructive avec bronchectasies diffuses, de sévérité variable selon les patients, évocateur du diagnostic quand il est associé à des troubles de la fertilité, une anomalie de rotation des visières, une rhinosinusite purulente chronique.

L'évolution de la pathologie respiratoire est variable d'un sujet à l'autre ; elle dépend notamment de la précocité du diagnostic et de la rigueur de la prise en charge [13]. Elle est marquée par la répétition des infections bronchopulmonaires et la persistance d'un encombrement bronchique chronique, avec extension des bronchectasies aboutissant à une destruction progressive du parenchyme pulmonaire. Cependant la rapidité d'évolution n'est pas comparable à celle de la mucoviscidose, avec une dégradation fonctionnelle beaucoup plus lente (dégradation annuelle du VEMS : -0,8 vs -3,6 pour la mucoviscidose) [11].

Les atteintes pulmonaires sévères sont rares, souvent liées à une méconnaissance du diagnostic et une absence de prise en

charge, pouvant aboutir à une insuffisance respiratoire chronique, conduisant exceptionnellement à une transplantation pulmonaire.

3.1.2. Atteinte ORL

Dans les DCP, l'anomalie de l'épuration mucociliaire des voies aériennes est responsable au niveau ORL de la survenue de sinusites et d'otites sérumuqueuses (OSM) chroniques. Le déficit d'épuration des sécrétions est source de surinfection et donc d'inflammation qui elle-même va participer à l'obstruction des ostia sinusiens et de la trompe d'Eustache et donc aggraver le déficit de drainage mais aussi perturber l'aération des cavités. Ainsi va s'installer le plus souvent très tôt dans l'enfance une pathologie chronique, infectieuse et inflammatoire au niveau des sinus, essentiellement inflammatoire au niveau de l'oreille moyenne.

3.1.2.1. Manifestations otologiques. Au cours des DCP, l'OSM est quasiment constante chez l'enfant mais s'améliore souvent avec l'âge et peut disparaître chez l'adulte [14]. Cependant, l'OSM étant une affection particulièrement fréquente chez l'enfant, il est rare que le diagnostic de DCP soit évoqué initialement si les symptômes nasosinusiens et/ou bronchiques sont peu marqués.

Chez le nourrisson et le jeune enfant le tableau clinique n'est pas fortement spécifique : les otites moyennes aiguës (OMA) répétées sont fréquentes mais banales à cet âge, de même que l'OSM intercritique. L'OSM se manifeste par un épanchement rétrotympanique, souvent très épais qui entraîne une sensation d'oreille bouchée chez les grands enfants ou l'adulte, des douleurs intermittentes et surtout une baisse de l'audition de l'ordre de 20 à 50 dB mesurable par des tests audiométriques adaptés à l'âge du patient. Lorsque cette chute de l'audition, dépasse les 25 dB de façon bilatérale, la gêne auditive est suffisamment importante pour entraîner des troubles de l'apprentissage du langage chez les petits ou un retard scolaire chez les plus grands. Les surinfections avec rupture du tympan et otorrhée sont rares après l'âge de trois à quatre ans. La persistance des phénomènes inflammatoires peut entraîner l'apparition de lésions tympaniques à type de perforation ou de rétraction [14,15]. En cas de rétraction, l'évolution se fait parfois vers le développement d'une poche de rétraction évolutive ou d'un cholestéatome qui impose alors un traitement chirurgical. La survenue d'une perforation est plus fréquente, très largement favorisée par les mises en place itératives et pour une longue durée d'aérateurs transtympaniques (ATT). La survenue d'otorrhée sur ATT est quasi constante lors des DCP, parfois épisodique et de traitement aisé, le plus souvent répétée et rebelle aux traitements locaux ou généraux. L'obstruction répétée des ATT par de la glu séchée est également fréquente au cours des DCP [16].

Le diagnostic des atteintes de l'oreille moyenne repose sur l'examen otoscopique qui peut montrer un aspect classique d'OSM avec épanchement voire un tympan bleuté. L'otoscopie peut également révéler une perforation ou un cholestéatome. La tympanométrie confirme la présence d'un épanchement

rétrotympanique, et l'audiométrie tonale et vocale évalue l'importance de l'hypoacousie de transmission et l'éventuelle existence d'une atteinte de l'oreille interne, parfois associée lors des DCP (labyrinthisation ou lésion spécifique de l'oreille interne comme dans le syndrome de Usher dont l'association avec une DCP a été décrite [17]).

3.1.2.2. Manifestations rhinosinusiennes. La sinusite chronique des DCP se manifeste par des symptômes non spécifiques mais en général présents dès la petite enfance [9,11]. Le plus souvent, il s'agit d'un écoulement nasal quasi permanent, épais et souvent purulent. La rhinorrhée se reproduit très rapidement, même après un mouchage vigoureux, ce qui souvent finit par décourager les enfants de se moucher. Il s'y associe fréquemment une obstruction nasale particulièrement gênante chez les tout-petits. Lors des poussées de surinfection, une fièvre et des douleurs maxillaires et/ou frontales peuvent accompagner ces signes classiques. Chez les plus grands et les adultes, une diminution voire une perte de l'odorat peuvent également être retrouvées. L'origine rhinosinusiennne de la toux chronique est toujours difficile à évaluer du fait de l'atteinte bronchique, et une toux isolée a très peu de chances d'être révélatrice d'une DCP [18]. L'ensemble de la symptomatologie évolue sans franche amélioration, même en période estivale. Le caractère permanent et prolongé de cette rhinorrhée purulente doit être considéré comme un signe d'alerte [9,11].

De manière surprenante, il n'existe pas de description précise de l'atteinte rhinosinusiennne des DCP dans la littérature. L'examen des fosses nasales, au mieux réalisé à l'aide d'un endoscope, montre une inflammation globale de la muqueuse nasale, la présence de sécrétions épaisses et collantes, souvent mucopurulentes. Un œdème important de la muqueuse dans les méats, voire des polypes peuvent être visualisés [19]. L'atteinte est bilatérale et diffuse. Le scanner montre des opacités sinusiennes diffuses et bilatérales confirmant avec l'endoscopie l'existence d'une pathologie générale de la muqueuse du nez et des sinus. Les opacités sinusiennes semblent plus souvent partielles que totales. Chez le grand enfant et l'adulte, on peut parfois observer une hypo- voire une agénésie des sinus frontaux.

La répétition et le caractère chronique, même en période estivale d'infections rhinosinusiennes et otitiques, malgré de multiples antibiothérapies feront évoquer le diagnostic de DCP chez l'enfant, et ce d'autant plus qu'il s'y associe une atteinte des bronches voire un situs inversus [11,18–20]. Une DCP doit être évoquée chez l'enfant devant toute polyposse nasosinusiennne ou pansinusite œdématopurulente (présence bilatérale d'œdème et de pus). Chez l'adulte, il faut savoir y penser devant une polyposse nasosinusiennne ou une pansinusite œdématopurulente, si elle s'associe à une dilatation des bronches et/ou à une hypofertilité [11,18–21].

3.2. Manifestations extraréspiratoires

La plupart des individus masculins atteints de DCP présentent une stérilité par immobilité des spermatozoïdes, dont le

flagelle a une structure interne analogue à celle des cils respiratoires. Cette hypofertilité semble accessible aux techniques d'assistance médicale à la procréation avec micro-injection dont les chances de réussite restent à évaluer. La place des anomalies de la fertilité des sujets de sexe féminin dans les DCP, peut-être en rapport avec un défaut des cils tubaires, est encore mal connue : il semble exister une fréquence accrue des grossesses extra-utérines et des hypofertilités nécessitant de recourir aux techniques de fécondation in vitro [4,22].

Un certain nombre de malformations cardiaques plus ou moins liées à une malrotation viscérale ont été décrites chez des patients atteints de syndrome de Kartagener (transposition corrigée des gros vaisseaux) [23].

Certaines manifestations extraréspiratoires peuvent être expliquées par l'existence de structures dérivées des cils dans différents tissus. Des cas d'hydrocéphalies associées à des DCP ont été décrites [24], suggérant que les cellules épendymaires qui bordent les cavités des ventricules cérébraux pouvaient porter la même anomalie axonémale que les cils respiratoires [25]. De même, des rétinites pigmentaires peut-être liées à des anomalies du cil connecteur des photorécepteurs, ont été décrites au cours des DCP [17,26,27]. Certaines de ces rétinites peuvent être associées à une surdité d'origine neurosensorielle et rentrer dans le cadre d'un syndrome de Usher [17,27]. Enfin, il existe des associations de DCP avec une polykystose rénale [28], révélant le rôle des cils primaires portés par les cellules des tubes contournés proximaux dans le développement des structures rénales.

3.3. Démarche diagnostique des DCP

Le diagnostic de DCP repose sur l'identification d'anomalies de la structure et de la fonction ciliaire grâce à des examens hautement spécialisés qui débouchent sur une prise en charge thérapeutique [8,11].

Les investigations menées chez un patient suspect de DCP visent à exclure le diagnostic d'autres affections dont le tableau clinique parfois similaire, comme par exemple la mucoviscidose (test de la sueur, recherche des mutations du gène *CFTR*) ou un déficit immunitaire (dosage des immunoglobulines et sous classes d'immunoglobulines), et comportent les études ciliaires et le bilan du retentissement de la maladie.

Les investigations ciliaires classiques apprécient la fonction et la structure des cils et permettent d'affirmer le diagnostic de DCP quand elles retrouvent une anomalie de l'ultrastructure responsable d'un défaut du battement ciliaire. Les études ciliaires sont réalisées, ex vivo, sur des cellules épithéliales des voies aériennes hautes ou basses recueillies par brossage ou biopsie, en dehors d'une exacerbation infectieuse.

La mesure de la fréquence du battement ciliaire est le plus souvent réalisée de manière semi-quantitative par simple examen en microscopie optique d'un prélèvement frais de muqueuse respiratoire. La mesure de la fréquence du battement ciliaire nécessite le recours à des techniques spécialisées : stroboscopie électronique, photo-oscillométrie, vidéomicroscopie numérique à haute vitesse [29–31]. La fréquence normale du

battement ciliaire à température ambiante est de l'ordre de 10 Hz. La fréquence est considérée comme anormalement lente en dessous de 8 Hz.

L'ultrastructure ciliaire est analysée selon les techniques classiques de microscopie électronique à transmission, à partir de fragments tissulaires contenant de nombreuses cellules ciliées [32]. Au niveau nasal, les cellules sont recueillies par curetage et/ou par biopsie, immédiatement suspendues dans le fixateur approprié (glutaraldehyde 2,5 % dans tampon cacodylate 0,045 M de pH 7,4). Après inclusion, des coupes semi-fines permettent de repérer les zones riches en cellules ciliées qui seront étudiées au microscope électronique à partir de coupes ultrafines. L'analyse ultrastructurale, qui doit porter sur au moins 50 coupes transversales de cils issus de cellules différentes, apprécie le(s) type(s) d'anomalie(s), leur fréquence (en pourcentage de cils anormaux) ainsi que l'orientation des cils avoisinants [32,33]. Les résultats sont exprimés de manière quantitative (pourcentage de cils anormaux/nombre de cils étudiés) et qualitative (type de l'anomalie dominante : unique ou polymorphe). Chez les sujets normaux, il existe un fond d'anomalies ciliaires (environ 5 % de cils anormaux) portant essentiellement sur le nombre de microtubules. Une augmentation du pourcentage de cils anormaux (> 30 %) est observée après des lésions acquises de l'épithélium respiratoire (infections, expositions à des polluants, toxiques...). Les anomalies ciliaires sont alors « polymorphes », c'est-à-dire variables d'une cellule ciliée à l'autre, et concernent le plus souvent le nombre de microtubules [34]. Les anomalies ciliaires congénitales se traduisent par une majorité de cils anormaux portant tous le même défaut ultrastructural, concernant le plus souvent les bras de dynéine, plus rarement le complexe central (Fig. 2).

La mesure du débit nasal de monoxyde d'azote (NO), méthode non invasive, a été proposée comme aide au diagnostic des DCP [35]. Le NO est un gaz normalement produit au niveau des voies aériennes alvéolaires, bronchiques et rhinosinusiennes. Des études récentes ont montré que la très grande majorité des patients atteints de DCP avait un débit nasal de NO considérablement diminué, possiblement lié au défaut d'activité ciliaire [11,36–38].

À l'issue de ces investigations, il est légitime d'exclure le diagnostic de DCP en l'absence d'anomalie du battement et de l'ultrastructure ciliaire. Le diagnostic de DCP est « affirmé » si

tous les cils analysés présentent une anomalie de la structure axonémale, responsable de l'absence de battement ou d'un battement ciliaire lent. Parfois, les résultats des explorations ciliaires classiques sont difficiles à interpréter ou discordants (battement ciliaire normal ou faiblement diminué, absence d'anomalies ultrastructurales, présence de cils normaux à côté d'anomalies congénitales typiques), le diagnostic de DCP reste alors « possible » sans pouvoir être affirmé avec certitude (environ 30 % des cas), et il faut alors répéter les explorations ciliaires en fonction du contexte clinique et de l'évolution.

3.4. Traitements

Les traitements sont purement symptomatiques. Mais il a été montré que le pronostic dépend du moins en partie de la précocité de la prise en charge.

3.4.1. Pathologie bronchopulmonaire

Le traitement repose essentiellement sur la kinésithérapie respiratoire, en utilisant des techniques qui permettent de drainer l'arbre aérien et d'acquérir un réflexe de toux efficace pour pallier le défaut d'épuration mucociliaire. La technique actuellement validée est celle du drainage bronchique par accélération du flux expiratoire. L'activité sportive est vivement recommandée.

L'antibiothérapie est le moyen le plus efficace pour lutter contre la colonisation bactérienne. Elle est le plus souvent séquentielle, adaptée aux résultats bactériologiques. Chez l'enfant, aucune étude n'a montré la supériorité de l'antibiothérapie alternée continue sur l'antibiothérapie séquentielle.

Concernant les traitements inhalés, ils peuvent se justifier pour les bronchodilatateurs si un gain est montré sur l'étude fonctionnelle. Le bénéfice des glucocorticoïdes au long cours n'a jamais été évalué mais la lutte contre l'inflammation chronique semble légitime.

Chez l'enfant, on tiendra compte de l'environnement, de la lutte contre le tabagisme et de l'importance de la couverture vaccinale, en particulier vis-à-vis du pneumocoque et contre la grippe.

La place de la chirurgie thoracique se limite aux résections des lobes très abîmés, siège de bronchectasies majeures et source de suppuration chronique [39]. Les indications de trans-

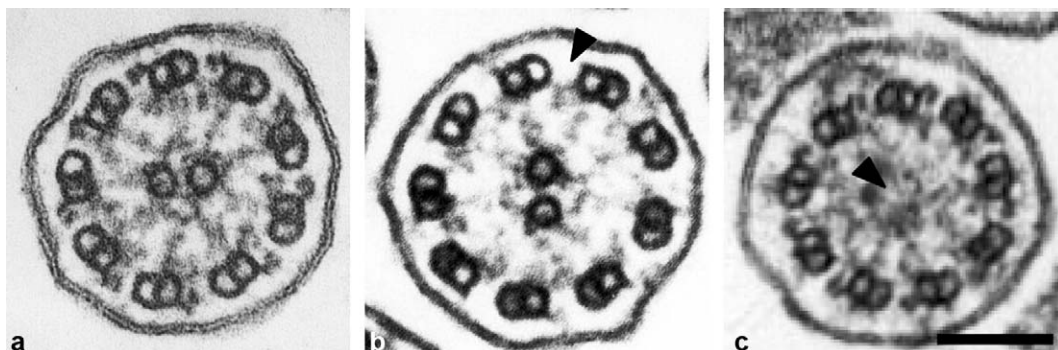


Fig. 2. Coupes transversales de cils en microscopie électronique à transmission (a : cil normal ; b : absence des bras de dynéine externes ; c : absence de la paire centrale ; barre = 100 nm).

plantation pulmonaire sont exceptionnelles, et concernent des patients adultes.

3.4.2. Pathologies ORL

Les principes généraux de prise en charge des DCP s'appliquent également à leurs aspects ORL. L'antibiothérapie tient une place prépondérante, notamment chez l'enfant. Celle-ci peut se concevoir « à la demande » ou en continu, en fonction de l'intensité des symptômes — notamment respiratoires, mais aussi ORL — et en fonction de la fréquence des récurrences infectieuses.

3.4.2.1. Au plan otologique. Il convient d'éduquer les patients pour l'obtention d'un mouchage efficace en évitant les reniflements. La prise en charge des OMA n'est pas spécifique mais requiert le plus souvent un recours à des examens bactériologiques afin d'optimiser l'antibiothérapie (cas des patients sous antibiotiques alternés continus), en sachant que les germes retrouvés sont le plus souvent sensibles à l'antibiothérapie éventuellement en cours, qu'il conviendra donc de ne pas modifier. Le recours à une antibiothérapie parentérale doit rester exceptionnel et réservé aux germes multirésistants. La prise en charge des OSM diffère en revanche de la pratique habituelle : en effet, l'évolution prolongée et répétée de cette OSM peut faire envisager de façon précoce la pose d'ATT. Cependant, la place des ATT dans les DCP est discutée [40]. Une pose très précoce (avant 18 mois) est très souvent suivie d'une otorrhée intarissable et devra donc être évitée. Ultérieurement, si le diagnostic de DCP est connu, on préférera des aérateurs de longue durée. Si les épisodes d'otorrhée sur drains se répètent trop fréquemment, il faudra renoncer à la pose d'ATT et envisager un appareillage auditif [40]. La pose répétée et/ou prolongée d'ATT aboutit parfois à l'obtention d'une perforation tympanique, à respecter d'autant plus qu'elle sera sèche ou à refermer en cas d'otorrhée répétée ou après une période d'observation suffisante, mais le risque de récurrence d'OSM est élevé [15]. La survenue de poches de rétraction ou de cholestéatome impose une chirurgie d'exérèse et de renforcement tympanique.

3.4.2.2. Au plan rhinosinusal. Il est fondamental d'insister sur l'hygiène nasale. L'analogie avec la kinésithérapie respiratoire est souvent bien comprise par les familles. Il faut obtenir de ces enfants le désir de restaurer une ventilation nasale par le lavage au sérum salé, mais qui se heurte en pratique à la récurrence de l'obstruction par les sécrétions. Le recours à l'antibiothérapie alternée continue permet souvent d'améliorer cette obstruction. Lorsque les antibiothérapies sont discontinuées et en fonction des besoins, le recours aux aérosols rhinosinusiens (type Nebcine® ou Colimycine®) peut être utile, notamment lorsque les prélèvements bactériologiques retrouvent un *P. aeruginosa*. Les indications chirurgicales au plan sinusal devront être posées après mûre réflexion. Les gestes éventuellement utiles sont : turbinectomie (ou plastie), méatotomie inférieure (proscrite chez l'enfant), méatotomie moyenne ou ethmoïdectomie complète. Les indications dépendent de l'existence ou non

d'une polyposse, de son extension, de l'importance du rôle de l'hypertrophie turbinale dans l'obstruction nasale. Schématiquement on peut retenir que les indications chirurgicales sont rares : l'ethmoïdectomie peut être proposée essentiellement chez l'adulte en cas de polyposse ou de pansinusite purulente très invalidantes, et la turbinectomie inférieure partielle peut être proposée chez l'enfant en l'absence de polyposse, pour permettre une ventilation nasale et un mouchage efficace. Les résultats sont difficiles à apprécier faute de données [41].

4. Génétique des DCP

Les DCP constituent des maladies très hétérogènes sur le plan génétique dont les bases moléculaires restent très mal connues. L'incidence des DCP dans la population générale est estimée à 1/16 000, celle du syndrome de Kartagener étant voisine de 1/32 000. Il s'agit d'une maladie rare se transmettant classiquement selon un mode autosomique récessif, et, en accord avec ce mode de transmission, la fréquence des individus atteints est largement supérieure dans les populations où il existe un fort degré de consanguinité. Cependant, des modes de transmission liés à l'X [27] ou dominant ont également été décrits [26,42].

Deux principales stratégies, l'approche « gènes candidats » et les analyses de liaison génétique, ont permis de progresser dans la compréhension des bases moléculaires des DCP [43, 44].

L'approche « gènes candidats » tire parti de la grande conservation des axonèmes ciliaires et flagellaires au cours de l'évolution, et repose sur l'existence de modèles cellulaires ou animaux porteurs d'anomalies axonémales similaires à celles identifiées chez les patients atteints de DCP. *Chlamydomonas*, une algue verte unicellulaire qui possède deux flagelles dont la structure est analogue aux cils humains, est un excellent modèle d'étude des DCP [43]. Il existe de très nombreux mutants de *Chlamydomonas* dont les gènes ont été identifiés, et dont les anomalies ultrastructurales sont comparables à celles observées dans les cils respiratoires des patients atteints de DCP. Les études menées chez *Chlamydomonas* ont permis de montrer que les bras de dynéine sont constitués de plusieurs chaînes de dynéines réparties en trois familles [5,45]. Les chaînes lourdes possèdent des propriétés ATPasiques, les chaînes intermédiaires participent à l'ancrage des bras sur le microtubule A, et les chaînes légères pourraient intervenir dans la régulation de l'activité des dynéines. Il existe ainsi plus de 250 protéines composant la structure ciliaire, chacune codée par un gène, et de nombreuses autres protéines sont impliquées dans l'assemblage et la régulation des fonctions ciliaires.

Le gène *DNAI1*, premier gène impliqué dans les DCP chez l'homme, a été identifié du fait de son homologie avec *IC78* dont la mutation chez *Chlamydomonas* induit une souche immobile (*oda6*) dont les flagelles sont dépourvus de BDE [43]. *DNAI1*, localisé sur le chromosome 9 (9p13), est composé de 20 exons qui codent une chaîne intermédiaire de dynéine (699 AA), exprimée dans l'épithélium respiratoire et les testicules, au niveau des bras de dynéine externes. Les pre-

mières mutations de ce gène ont été identifiées dans des cas sporadiques de DCP [43], puis chez d'autres patients présentant une DCP associée ou non à un situs inversus [46,47]. La présence de la mutation (219 + 3insT) située dans l'intron 1, chez la majorité de ces patients relève d'un effet fondateur. L'approche « gènes candidats » a aussi permis d'identifier *DNAI2* (localisé en 17q25) [48], *DNAH9* (localisé en 7p15) [49], et *hPF20* (localisé en 1p35.1) [50], qui ont été secondairement étudiés chez quelques patients ; cependant, à ce jour, aucune mutation n'a encore été identifiée.

Une analyse de liaison génétique réalisée dans une grande famille consanguine dont plusieurs membres étaient atteints a conduit à l'identification du second gène (*DNAH5*, localisé en 5p15) impliqué dans les DCP humaines avec absence de BDE [44,51]. Le gène *DNAH5*, composé de 80 exons, est l'orthologue du gène de *Chlamydomonas* codant la chaîne lourde γ du bras externe. Quant au gène *DNAH11* (localisé en 7p21), orthologue du gène *lrd* de la souris, il semble intervenir dans la survenue du situs inversus, sans qu'il soit possible aujourd'hui d'affirmer son implication dans les DCP [52]. Des analyses similaires ont permis de suspecter l'implication de plusieurs autres locus sur les chromosomes 6p (DCP avec anomalies des ponts radiaires) [53], 19q [54], 7p [55], 15q [56] et 16p (DCP avec absence des BDE) [57], 4q et 8q, dont les gènes restent à identifier [58]. Ces résultats confirment la grande hétérogénéité génétique des maladies ciliaires, pour lesquelles seule une très faible minorité de patients porte des mutations identifiées.

Enfin, très récemment, un nouveau gène a été impliqué dans la survenue d'une DCP : le gène *RPGR* (localisé en Xp21.1) dans une famille où deux garçons présentaient un phénotype complexe associant une DCP (avec absence partielle des bras de dynéine) et une rétinite pigmentaire, démontrant ainsi pour la première fois la possibilité, pour cette pathologie, d'une transmission liée au chromosome X [27].

Les efforts de séquençage des génomes de *Chlamydomonas*, de la souris et de l'homme, qui ont récemment abouti à l'établissement de la séquence complète du génome de ces espèces, permettent de rechercher puis tester de nouveaux gènes candidats pour les DCP [59,60].

5. Conclusion

Les DCP sont considérées comme des maladies rares, mais leur fréquence, en particulier dans les formes frustes, semble largement sous-estimée [61,62]. Plusieurs études ont montré que l'inclusion systématique des investigations ciliaires dans le bilan étiologique des infections respiratoires chroniques de l'enfant [62] ou de l'adulte (comme les dilatations des bronches diffuses inexpliquées [63], ou les sinusites œdémateuses [64]) permettait de faire le diagnostic de DCP dans environ 6 % des cas. La réalisation des explorations ciliaires au niveau nasal est un geste peu agressif qui permet un dépistage facile des pathologies respiratoires liées à un dysfonctionnement ciliaire. Un diagnostic précoce des DCP est important pour mettre en place un traitement approprié des infections res-

piratoires et éviter des interventions inappropriées chez ces patients. Même si aucun traitement curatif radical ne peut être proposé aux patients atteints de DCP, des moyens thérapeutiques efficaces institués précocement (antibiothérapie ciblée, drainage du mucus par kinésithérapie et lavages du nez) limitent la survenue des bronchectasies et la dégradation de la fonction respiratoire, qui détermine le pronostic de la maladie à l'âge adulte.

Références

- [1] Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193:317–9.
- [2] Kartagener M. Zur pathogenese der bronchiektasien. *Bronchiektasien bei situs inversus viscerum*. *Beitr Klin Tuberk* 1933;83:489–501.
- [3] Ibanez-Tallon I, Heintz N, Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. *Hum Mol Genet* 2003;R27–R35 (12 Spec No 1).
- [4] Afzelius BA, Eliasson R. Male and female infertility problems in the immotile-cilia syndrome. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;127:144–7.
- [5] Porter ME. Axonemal dyneins: assembly, organization, and regulation. *Curr Opin Cell Biol* 1996;8:10–7.
- [6] Rosenbaum JL, Witman GB. Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:813–25.
- [7] Brody SL, Yan XH, Wuerffel MK, Song SK, Shapiro SD. Ciliogenesis and left-right axis defects in forkhead factor HFH-4-null mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:45–51.
- [8] Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome: a microtubule-associated defect. *CRC Crit Rev Biochem* 1985;19:63–87.
- [9] Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998;12:982–8.
- [10] Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia (PCD). *Pediatr Pulmonol* 2000;29:307–16.
- [11] Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:459–67.
- [12] Van's Gravesande KS, Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med* 2005;37:439–49.
- [13] Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997;10:2376–9.
- [14] van der Baan S, Veerman AJ, Bezemer PD, Feenstra L. Primary ciliary dyskinesia: quantitative investigation of the ciliary ultrastructure with statistical analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:264–72.
- [15] 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;124:177–9.
- [16] el-Sayed Y, al-Sarhani A, al-Essa AR. Otolological manifestations of primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol* 1997;22:266–70.
- [17] Bonneau D, Raymond F, Kremer C, Klossek JM, Kaplan J, Patte F. Usher syndrome type I associated with bronchiectasis and immotile nasal cilia in two brothers. *J Med Genet* 1993;30:253–4.
- [18] Chin GY, Karas DE, Kashgarian M. Correlation of presentation and pathologic condition in primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1292–4.
- [19] Min YG, Shin JS, Choi SH, Chi JG, Yoon CJ. Primary ciliary dyskinesia: ultrastructural defects and clinical features. *Rhinology* 1995;33:189–93.
- [20] Armengot M, Carda C, Basterra J. Primary ciliary dyskinesia: functional and morphological study. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1993;44:297–301.
- [21] Jorissen M, Bertrand B, Eloy P. Ciliary dyskinesia in the nose and paranasal sinuses. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51:353–66.
- [22] Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 1994;49:684–7.

- [23] Engesaeth VG, Warner JO, Bush A. New associations of primary ciliary dyskinesia syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:9–12.
- [24] Greenstone MA, Jones RW, Dewar A, Neville BG, Cole PJ. Hydrocephalus and primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 1984;59:481–2.
- [25] O'Callaghan C, Sikand K, Rutman A. Respiratory and brain ependymal ciliary function. *Pediatr Res* 1999;46:704–7.
- [26] Krawczynski MR, Witt M. PCD and RP: X-linked inheritance of both disorders? *Pediatr Pulmonol* 2004;38:88–9.
- [27] Moore A, Escudier E, Roger G, Tamalet A, Pelosse B, Marlin S, et al. RPGR is mutated in patients with a complex X-linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J Med Genet* 2005.
- [28] Saeki H, Kondo S, Morita T, Sasagawa I, Ishizuka G, Koizumi Y. Immotile cilia syndrome associated with polycystic kidney. *J Urol* 1984;132:1165–6.
- [29] Escudier E, Escalier D, Pinchon MC, Boucherat M, Bernaudin JF, Fleury-Feith J. Dissimilar expression of axonemal anomalies in respiratory cilia and sperm flagella in infertile men. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:674–9.
- [30] Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:518–24.
- [31] Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax* 2003;58:333–8.
- [32] Verra F, Fleury-Feith J, Boucherat M, Pinchon MC, Bignon J, Escudier E. Do nasal ciliary changes reflect bronchial changes? An ultrastructural study. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:908–13.
- [33] Escalier D, Jouannet P, David G. Abnormalities of the ciliary axonemal complex in children: an ultrastructural cinetic study in a series of 34 cases. *Biol Cell* 1982;44:271–82.
- [34] De Jongh RU, Rutland J. Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis, and primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1559–67.
- [35] Wodehouse T, Kharitonov S, Mackay I, Barnes P, Wilson R, Cole P. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2003;21:43–7.
- [36] Arnal JF, Flores P, Rami J, Murriss-Espin M, Bremont F, Pasto IAM, et al. Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases. *Eur Respir J* 1999;13:307–12.
- [37] Karadag B, James AJ, Gultekin E, Wilson NM, Bush A. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1999;13:1402–5.
- [38] Mahut B, Escudier E, de Blic J, Zerah-Lancner F, Coste A, Harf A, et al. Impairment of nitric oxide output of conducting airways in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:158–63.
- [39] Otgun I, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Surgical treatment of bronchiectasis in children. *J Pediatr Surg* 2004;39:1532–6.
- [40] Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Bush A, Mackay IS. Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol* 1997;22:302–6.
- [41] Parsons DS, Greene BA. A treatment for primary ciliary dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1993;103:1269–72.
- [42] Narayan D, Krishnan SN, Upender M, Ravikumar TS, Mahoney MJ, Dolan Jr. TF, et al. Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). *J Med Genet* 1994;31:493–6.
- [43] Pennarun G, Escudier E, Chapelin C, Bridoux AM, Cacheux V, Roger G, et al. 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.
- [44] Omran H, Haffner K, Volkel A, Kuehr J, Ketelsen U, Ross U, et al. Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:696–702.
- [45] Porter ME, Sale WS. The 9 + 2 axoneme anchors multiple inner arm dyneins and a network of kinases and phosphatases that control motility. *J Cell Biol* 2000;151:F37–F42.
- [46] Zariwala M, Noone P, Sannuti A, Minnix S, Zhou Z, Leigh M, et al. Germline mutations in an intermediate chain dynein cause primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:577–83.
- [47] Guichard C, Harricane M, Lafitte J, Godard P, Zaegel M, Tack V, et al. Axonemal dynein intermediate-chain gene (DNAI1) mutations result in situs inversus and primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome). *Am J Hum Genet* 2001;68:1030–5.
- [48] Pennarun G, Chapelin C, Escudier E, Bridoux AM, Dastot F, Cacheux V, et al. The human dynein intermediate chain 2 gene (DNAI2): cloning, mapping, expression pattern, and evaluation as a candidate for primary ciliary dyskinesia. *Hum Genet* 2000;107:642–9.
- [49] Bartoloni L, Blouin JL, Maiti AK, Sainsbury A, Rossier C, Gehrig C, et al. Axonemal beta heavy chain dynein DNAH9: cDNA sequence, genomic structure, and investigation of its role in primary ciliary dyskinesia. *Genomics* 2001;72:21–33.
- [50] Pennarun G, Bridoux AM, Escudier E, Dastot-Le Moal F, Cacheux V, Amselem S, et al. Isolation and expression of the human hPF20 gene orthologous to *Chlamydomonas* PF20: evaluation as a candidate for axonemal defects of respiratory cilia and sperm flagella. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:362–70.
- [51] Olbrich H, Haffner K, Kispert A, Volkel A, Volz A, Sasmaz G, et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat Genet* 2002;30:143–4.
- [52] Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y, Gehrig C, Maiti AK, Scamuffa N, et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10282–6.
- [53] Volz A, Boyle JM, Cann HM, Cottingham RW, Orr HT, Ziegler A. Report of the Second International Workshop on Human Chromosome 6. *Genomics* 1994;21:464–72.
- [54] Meeks M, Walne A, Spiden S, Simpson H, Mussaffi-Georgy H, Hamam HD, et al. A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. *J Med Genet* 2000;37:241–4.
- [55] Witt M, Wang Y, Wang S, Sun C, Pawlik J, Rutkiewicz E, et al. 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;64:313–8 [letter].
- [56] Geremek M, Zietkiewicz E, Diehl SR, Alizadeh BZ, Wijmenga C, Witt M. Linkage analysis localises a Kartagener syndrome gene to a 3.5 cM region on chromosome 15q24–25. *J Med Genet* 2006;43:e1.
- [57] Jeganathan D, Chodhari R, Meeks M, Faeroe O, Smyth D, Nielsen K, et al. Loci for primary ciliary dyskinesia map to chromosome 16p12.1–12.2 and 15q13.1–15.1 in Faroe Islands and Israeli Druze genetic isolates. *J Med Genet* 2004;41:233–40.
- [58] Blouin J, Meeks M, Radhakrishna U, Sainsbury A, Gehring C, Sail G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2000;8:109–18.
- [59] Dutcher SK. *Chlamydomonas reinhardtii*: biological rationale for genomics. *J Eukaryot Microbiol* 2000;47:340–9.
- [60] Kamiya R. Functional diversity of axonemal dyneins as studied in *Chlamydomonas* mutants. *Int Rev Cytol* 2002;219:115–55.
- [61] Buchdahl R, Reiser J, Ingram D, Rutman A, Cole P, Warner J. Ciliary abnormalities in respiratory disease. *Arch Dis Child* 1988;63:238–43.
- [62] Chapelin C, Coste A, Reinert P, Boucherat M, Millepieud MC, Poron F, et al. Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:854–8.
- [63] Verra F, Escudier E, Bignon J, Pinchon MC, Boucherat M, Bernaudin JF, et al. Inherited factors in diffuse bronchiectasis in the adult: a prospective study. *Eur Respir J* 1991;4:937–44.
- [64] Coste A, Girodon E, Louis S, Pruliere-Escabasse V, Goossens M, Peynegre R, et al. Atypical sinusitis in adults must lead to looking for cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Laryngoscope* 2004;114:839–43.