

DYSKINESIES CILIAIRES : MISE AU POINT

H. DUCOU LE POINTE, P. CROS, M. MAGNIN

La dyskinesie ciliaire primitive (DCP) est une maladie génétique rare dont la prévalence dans la population générale est estimée à 1/16000. Dans la moitié des cas, il existe une rotation inverse des viscères (situs inversus), réalisant alors le syndrome de Kartagener (incidence 1/32000), défini par la triade broncheectasies, sinusites chroniques et situs inversus. Les DCP se manifestent principalement sur le plan respiratoire et génital. Plus rarement, les DCP peuvent être associées à des malformations cardiaques, rénales ou à des atteintes sensorielles, réalisant alors des phénotypes complexes.

1. Physiopathologie

Le cil peut être classé en fonction des microtubules formant le cytosquelette appelé axonème. Il existe deux types de cils : les cils mobiles (arrangement « 9 + 2 ») constitués d'une paire de microtubules centraux entourée de neuf doublets périphériques (A et B) et les cils primaires, ou monocils (arrangement « 9 + 0 »), qui ne possèdent pas de microtubules centraux (4). Les 9 doublets de microtubules périphériques sont reliés entre eux par les liens de nexine et à la paire centrale quand elle existe par les ponts radiaires. Les mouvements des cils s'effectuent par glissement des microtubules périphériques grâce à la présence de bras de dynéine externes et internes qui sont des complexes multiprotéiques, accrochés à intervalles réguliers sur les microtubules A.

Le cil mobile est présent au niveau des épithélium des voies aériennes de conduction (des cavités nasales jusqu'aux bronchioles terminales), des trompes d'Eustache, des voies génitales (canaux déférents, muqueuse de l'endomètre et des trompes), du canal épendymaire et du tissu épendymaire cérébral (2). Au niveau respiratoire leur mouvement coordonné assure la propulsion du mucus.

Les cils primaires 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. Des dérivés ciliaires sont présents dans des cellules sensorielles (photorécepteurs, cellules olfactives ou de l'oreille interne).

Toutes les parties de l'axonème peuvent présenter des anomalies. Très fréquemment l'anomalie intéresse les bras de dynéine (plus fréquemment le bras externe que interne) et plus rarement le complexe central. Mais chez 10 à 20% des patients atteints, aucune anomalie ultra structurale n'est retrouvée à la microscopie électronique malgré l'immobilité des cils à la microscopie optique.

Génétique

Les DCP constituent des maladies très hétérogènes sur le plan génétique. La transmission se fait sur un mode autosomique récessif mais de rares cas de transmissions autosomiques dominantes ou liées à l'X ont été décrits. Plusieurs gènes ont été identifiés : DNAI, DNAH5, RPGR, DNAH11 (7, 11) et d'autres sont en cours d'indentification.

2. Clinique

La présentation clinique des DCP, en l'absence de signes spécifiques comme le situs inversus, est non spécifique ce qui explique un diagnostic souvent tardif (1). L'association de symptômes des voies aériennes supérieures et inférieures doit faire rechercher la DCP surtout dans un contexte clinique de consanguinité ou d'atteinte dans la fratrie. Les signes cliniques sont très variables en fonction de l'âge. Pendant la période néonatale, les signes prédominants sont : une rhinorrhée continue, une détresse respiratoire (retrouvée dans 50 à 70% des cas) ou pneumonie néonatale sans autre cause notamment sans infection materno-foetale. Pendant la petite enfance, les signes les plus fréquents sont la toux chronique, l'asthme mal ou non contrôlé par le traitement, les broncheectasies « idiopathiques », la rhinosinusite chronique, l'otite moyenne aiguë et séromuqueuse. A l'adolescence et à l'âge adulte il s'agit de tous les signes de la petite enfance associés à la polypose nasale et à des anomalies de la fertilité. 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. Les anomalies de la fertilité des sujets de sexe féminin sont attribuées à un défaut des cils tubaires. La fréquence accrue de grossesses extra-utérines concoure à renforcer cette hypothèse.

Un certain nombre de malformations cardiaques a été décrit chez des patients atteints de syndrome de Kartagener (transposition corrigée des gros vaisseaux). Ces malformations peuvent en partie être en relation avec la malrotation.

Certaines manifestations extra respiratoires décrites peuvent être expliquées par l'existence de structures dérivées des cils dans différents tissus : l'hydrocéphalie est expliquée par l'atteinte des cellules axonales qui bordent les cavités ventriculaires (3). Des rétinites pigmentaires associées à une surdité neurosensorielle peuvent être intégrées dans le cadre du syndrome de Usher (8). Enfin des associations entre dyskinésie ciliaire et polykystose rénale sont rapportées (12). Les cils primaires des tubes contournés proximaux seraient impliqués.

La fonction respiratoire, évaluée au moment du diagnostic, est souvent déjà altérée. Les explorations fonctionnelles respiratoires comportent la mesure de la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) hélium qui permet d'évaluer l'existence d'une distension pulmonaire (4).

La CRF plethysmographique est réalisée dès que possible pour évaluer la proportion de gaz piégés. La mesure de la PaO₂ recherche une hypoxie qui est d'apparition précoce et due à la distension. L'obstruction bronchique proximale et distale est évaluée respectivement par le Volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et le DEM 25-75 (Débit expiratoire médian maximal pris entre 25% et 75% de la capacité vitale forcée).

Radiologie

La radiographie thoracique simple n'est pas spécifique. La sémiologie radiologique de cette affection a été décrite dès 1985 par Nadel (9). Elle permet de mettre en évidence des anomalies bronchiques et des troubles de ventilation. Le premier signe radiologique à apparaître est l'épaississement des parois bronchiques ; il est retrouvé chez 90 à 98% des patients. La distension pulmonaire est également mise en évidence chez presque tous les patients dans l'évolution de la maladie mais elle serait présente dans 80% des cas dès la première radiographie. Les troubles ventilatoires et les condensations parenchymateuses sont également décrits avec une fréquence très variable selon les séries. La prédominance de l'atteinte du lobe moyen a été également très vite mise en exergue, elle est présente chez 2/3 des patients.

La tomodensitométrie haute résolution permet une analyse plus précise de l'atteinte parenchymateuse. Les principaux signes décrits et rapportés par Jain en 2007 (5) dans une étude pédiatrique de 26 enfants sont : l'épaississement des parois bronchiques (96%), la présence d'impactions mucoïdes (85%), de bronchectasies (73%), d'anomalies parenchymateuses (condensation parenchymateuse et collapsus) (62%) et trappage expiratoire (38%). Dans une étude comparant les atteintes pédiatriques et adultes Kennedy constate que les bronchectasies et les impactions mucoïdes sont plus fréquemment retrouvées dans la population adulte (6). La prédominance de l'atteinte du lobe moyen, de la lingula et des lobes inférieurs est également signalée. Santamaria en 2008 (13) démontre dans une étude intégrant des adultes et des enfants une corrélation entre la gravité d'un score radiologique (score de Brody modifié), proposé dans la mucoviscidose, et la fonction respiratoire. Les deux éléments corrélés sont le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF). Le score de Brody a été modifié pour pallier l'absence de coupes en expiration, l'aspect en mosaïque de perfusion étant interprété comme un signe d'hyperinflation pulmonaire. Il est également à noter que le score en tomodensitométrie est corrélé à l'âge du patient.

Il n'existe dans la littérature aucune donnée sur l'évolution à court ou à long terme des patients atteints de DCP tant au niveau clinique que radiologique. On sait cependant que la fonction

respiratoire est meilleure lorsque le diagnostic est fait à l'âge pédiatrique et qu'elle reste stable si une prise en charge rigoureuse est mise en place .

Quelques références bibliographiques

- 1 E. Escudier, A. Tamalet, V. Prulière-Escabasse, G. Roger, A. Coste
Dyskinésie ciliaire primitive.
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006 ; 46 : 530-537.
- 2 Greenstone MA, Cole PJ.
Ciliary function in health and disease.
Br J Dis Chest. 1985;79 :9-26.
- 3 Greenstone MA, Jones RW, Dewar A, Neville BG, Cole PJ.
Hydrocephalus and primary ciliary dyskinesia.
Arch Dis Child. 1984;59 : 481-2.
- 4 Hellinckx J, Demedts M, De Boeck K.
Primary ciliary dyskinesia: evolution of pulmonary function.
Eur J Pediatr. 1998 ;157 : 422-6.
- 5 Jain K, Padley SP, Goldstraw EJ, Kidd, SJ, Hogg C, Biggart E, et al
Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population : range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care.
Clin Radiol, 2007; 62 : 986-993
- 6 Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR,
et al.
High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia.
AJR Am J Roentgenol. 2007;188 :1232-8.
- 7 Loges NT, Olbrich H, Fenske L, Mussaffi H, Horvath J, Fliegauf M, et al.
DNAI2 mutations cause primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm.
Am J Hum Genet. 2008 ; 83 :547-58.
- 8 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. 2006 ; 43 : 326-33
- 9 Nadel HR, Stringer D A., Levison H, Peter Turner J.A., Sturgess JM..
The Immotile Cilia Syndrome: Radiological Manifestations.
Radiology 1985; 154: 651-655
- 10 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
- 11 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.

- 12 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.
- 13 Santamaria F, Montella S, Tiddens HA, Guidi G, Casotti V, Maglione M, et al. Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia. *Chest.* 2008 ;134 :351-7.