

# AU SUJET DE L'AUTEUR

Kevan Mehta, MB/BChir

Le Dr Kevan Mehta a suivi ses études de médecine au Royaume-Uni. Il a effectué sa résidence en pédiatrie générale et a fait une formation complémentaire en pneumologie pédiatrique à l'Université de Toronto, ainsi qu'en médecine du sommeil pédiatrique et en asthme grave à l'hôpital SickKids de Toronto. Depuis, il a travaillé comme pneumologue et médecin du sommeil pédiatrique, d'abord à l'hôpital SickKids et maintenant à l'hôpital pour enfants McMaster, ainsi qu'au sein d'une clinique communautaire du sommeil pédiatrique très active dans l'ouest de Toronto. Sa pratique actuelle comprend le traitement d'enfants souffrant de tous types d'affections respiratoires, notamment l'asthme, les maladies pulmonaires interstitielles, la dyskinésie ciliaire primitive, l'apnée du sommeil et la ventilation à long terme. En plus de son travail clinique, le Dr Mehta s'intéresse activement à l'enseignement médical, et ses travaux de recherche portent sur l'utilisation de la ventilation chez les enfants souffrant de troubles respiratoires du sommeil et sur les besoins de ventilation à long terme dus à des maladies médicales complexes.



# DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE : UN APERÇU

## PATHOPHYSIOLOGIE

La dyskinesie ciliaire primitive (DCP) est une maladie des cils vibratiles de l'organisme. Assimilée dans un premier temps au syndrome de Kartagener (ensemble de troubles qui regroupe la sinusite chronique, la bronchiectasie et le situs inversus), le fondement génétique de la maladie a été progressivement mis au jour au fil du temps. La DCP est désormais reconnue comme une maladie récessive autosomique causée par la mutation d'un gène parmi plusieurs douzaines; il reste par ailleurs bien des choses à découvrir sur cette maladie à mesure que l'accès aux technologies de séquençage génétique s'élargit. Ces mutations peuvent influencer divers aspects de la création, de la structure ou des mécanismes effecteurs des cils vibratiles, et entraîner dans tous les cas leur dysfonctionnement. La pathologie primaire de la DCP se caractérise donc par l'immotilité ou la motilité réduite des cils vibratiles de divers organes, la principale manifestation de la maladie étant l'altération de la clairance mucociliaire dans les voies respiratoires. Les cils vibratiles assurent le mouvement continu du mucus vers le haut (on parle souvent de « tapis roulant mucociliaire ») pour prévenir la stase du mucus et éliminer l'accumulation naturelle de débris dans les voies respiratoires. La panne de ce système crée des conditions propices à la croissance bactérienne. Si la prolifération bactérienne devient chronique, des infections respiratoires aiguës d'origine bactérienne peuvent s'ensuivre. On parle alors d'aggravation aiguë des symptômes respiratoires. Parallèlement à d'autres manifestations, le mouvement rotatoire des cils joue un rôle dans le développement embryonnaire et dans

la latéralisation des organes, d'où le risque de situs inversus/ambiguus en présence de DCP. Le mouvement ciliaire normal est également indispensable à la motilité des spermatozoïdes, si bien que les hommes atteints de DCP souffrent d'infertilité masculine. Les femmes peuvent également connaître des problèmes de fertilité et présenter des taux de grossesse ectopique plus élevés en raison de la fonction ciliaire réduite dans les trompes de Fallope.

Les cils respiratoires sont organisés selon un agencement particulier dit « 9 + 2 » : 9 microtubules appariés (doublets) forment la structure externe autour d'une paire centrale. Les doublets externes sont dotés de bras internes et externes de dynéine qui contiennent les enzymes nécessaires à l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) responsable de la conversion de l'énergie chimique en mouvement. Des fibres radiales relient les doublets externes à la paire centrale pour maintenir la stabilité de la structure. Environ 200 cils par cellule sont capables de battre simultanément dans la même direction, en coordination avec les cils des cellules adjacentes, pour créer un mouvement ondulatoire vers le haut (**figure 1**). Des mutations en cause dans la DCP ont été identifiées dans chacune de ces structures minuscules, ce qui témoigne de leur complexité.

## Épidémiologie

L'incidence et la prévalence exactes de la DCP ne sont pas connues compte tenu de la difficulté liée à l'établissement d'un diagnostic ferme. Selon des enquêtes réalisées en Norvège et au Japon, l'incidence de la maladie serait de 1 cas sur 10 000 à 20 000 naissances vivantes<sup>1</sup>. L'incidence est également plus élevée dans certaines régions en raison des caractéristiques génétiques de la population. Ainsi, à Bradford, au Royaume-Uni, où la population présente une prédominance sud-asiatique et une moins grande variation génétique, l'incidence se situe aux alentours de 1 cas pour 2 265 personnes<sup>2</sup>. L'incidence et la prévalence exactes peuvent également dépendre de la manière dont la DCP est diagnostiquée : jusqu'à 70 % des patients chez qui la DCP est soupçonnée sont porteurs d'une mutation génétique identifiable, tandis que l'ultrastructure ciliaire paraît normale au microscope électronique chez entre 10 et 20 % des patients<sup>3</sup>.

## Manifestations cliniques

La DCP peut échapper au diagnostic pendant de nombreuses années dans la mesure où les enfants présentent des symptômes chroniques, aigus par

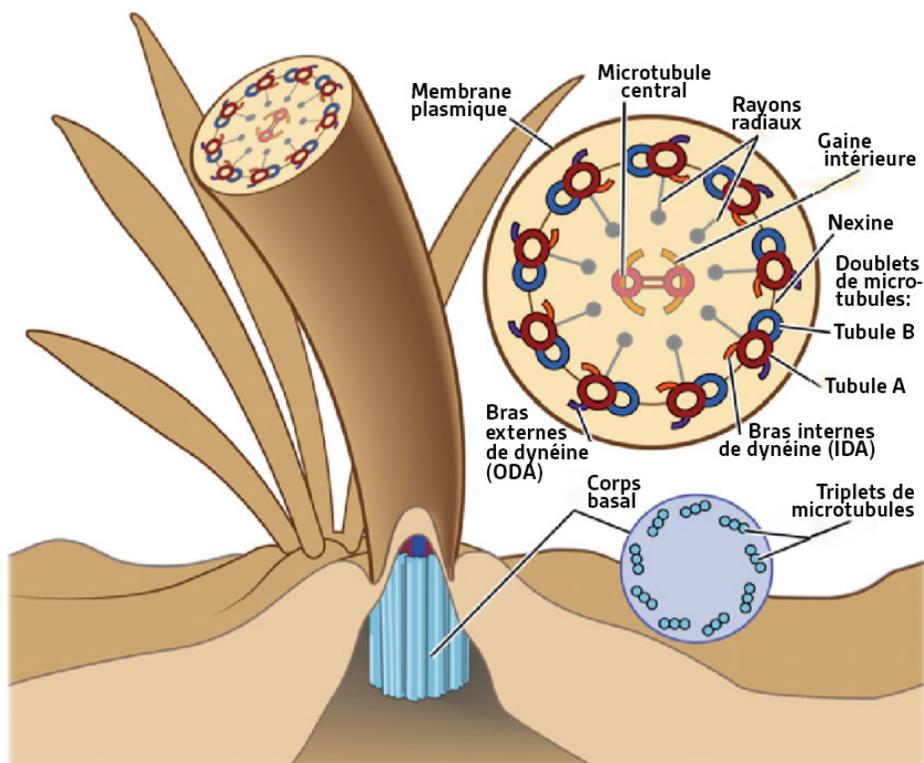


Figure 1. Configuration normale d'un cil vibratile (9 + 2); d'après Knowles, M. R. et coll., 2013

intermittence, qui nécessitent un haut degré de suspicion clinique pour faire le lien avec la maladie et cerner l'ensemble du tableau clinique (**tableau 1**). En rétrospective, la détresse néonatale est présente chez plus de 80 % des enfants atteints de DCP, même chez ceux nés à terme, et est souvent prise à tort pour une tachypnée respiratoire du nouveau-né (TRNN) ou, parfois, pour une pneumonie néonatale<sup>4</sup>. **Ces nourrissons souffriront ensuite de congestion et d'écoulement nasal chroniques, et près de 100 % d'entre eux présenteront une toux grasse quotidienne et persistante<sup>5</sup>. Tout au long**

**de la petite enfance, ils seront sujets à des otites moyennes chroniques et aiguës, souvent traitées individuellement sans que les cliniciens réalisent qu'elles pourraient être liées.**

Ils commenceront également à présenter des infections/exacerbations respiratoires à répétition, traitées comme s'il s'agissait d'une crise d'asthme ou d'une pneumonie, une fois encore individuellement comme si les épisodes n'étaient pas liés. Les trouvailles à la radiographie pulmonaire peuvent être normales ou non spécifiques, même entre les exacerbations. Dans le cadre d'une étude, l'âge médian au moment du diagnostic a été

de 6 ans chez des enfants qui ne présentaient aucune anomalie de latéralité des organes<sup>9</sup>. Cela signifie que des enfants d'âge scolaire peuvent présenter une congestion nasale, une toux, des problèmes de sinus, etc., et potentiellement un diagnostic sous-jacent de DCP qui doit être pris en compte. Les problèmes de sinus sont également courants, mais leur apparition est variable dans la mesure où chaque groupe de sinus se développe à un âge différent chez le jeune enfant. Ces problèmes causent une sinusite chronique. Lorsque ces enfants atteignent la fin de l'adolescence/l'âge adulte, ils souffrent inexorablement de bronchectasie s'ils n'ont pas fait l'objet d'un diagnostic précoce et s'ils n'ont pas reçu de soins préventifs. Il est important d'exclure la fibrose kystique (FK) si l'enfant souffre de toux chronique et d'exacerbations respiratoires récurrentes. En plus de ces manifestations, les anomalies de la latéralité sont fréquentes chez les patients atteints de DCP (situs inversus ou ambiguus). Chez les adultes, la stérilité peut être un symptôme d'appel, certains patients recevant le diagnostic après qu'ils ou leur partenaire rencontrent de la difficulté à concevoir.

### Diagnostic

La méthode diagnostique de référence de la DCP est controversée. Autrefois, la microscopie électronique ou la microscopie vidéo haute vitesse était considérée comme

Quand soupçonner la DCP (au moins 2 des 4 manifestations suivantes doivent être présentes) :

- Détresse respiratoire néonatale inexplicquée, particulièrement chez un nourrisson né à terme
- Toux quotidienne qui persiste toute l'année avant l'âge de 6 mois
- Congestion nasale quotidienne toute l'année commençant avant l'âge de 6 mois
- Anomalie de la latéralité des organes

Tableau 1. Symptômes indicateurs de DCP; d'après Shapiro et coll., 2018.

l'épreuve diagnostique par excellence. Plus récemment, alors que le nombre de mutations génétiques liées à la DCP répertoriées augmente, de nombreuses lignes directrices suggèrent de fonder la première étape du diagnostic sur une série d'épreuves génétiques<sup>6</sup>. Même si l'examen microscopique des cils ne fait courir aucun risque de manquer une mutation qui n'est pas encore décrite/qui n'a pas encore été testée, il faut pouvoir compter sur un technicien aguerri pour pratiquer la biopsie de cils nasaux et préparer l'échantillon, mais aussi sur un équipement de pointe et sur un pathologiste averti pour analyser l'échantillon. D'après les rapports, les échantillons prélevés pour les besoins de l'analyse microscopique électronique sont valides environ 60 à 80 % du temps, mais comportent tout de même un risque de faux positif/négatif, tandis que la sensibilité des tests génétiques est aujourd'hui estimée à plus de 80 %<sup>7</sup>. Les avantages et les inconvénients des méthodes microscopiques suscitent également un débat : certaines anomalies structurales peuvent être absentes ou difficiles à identifier avec la microscopie électronique, alors que la microscopie vidéo haute vitesse permet d'identifier le dysfonctionnement. En revanche, l'image mobile de la microscopie vidéo haute vitesse peut être difficile à interpréter de manière concluante, tandis que la microscopie électronique génère des images fixes plus faciles à examiner. Toutes les méthodes diagnostiques comportent un risque de faux négatif, ce qui complique l'établissement d'un diagnostic définitif (**figure 2**).

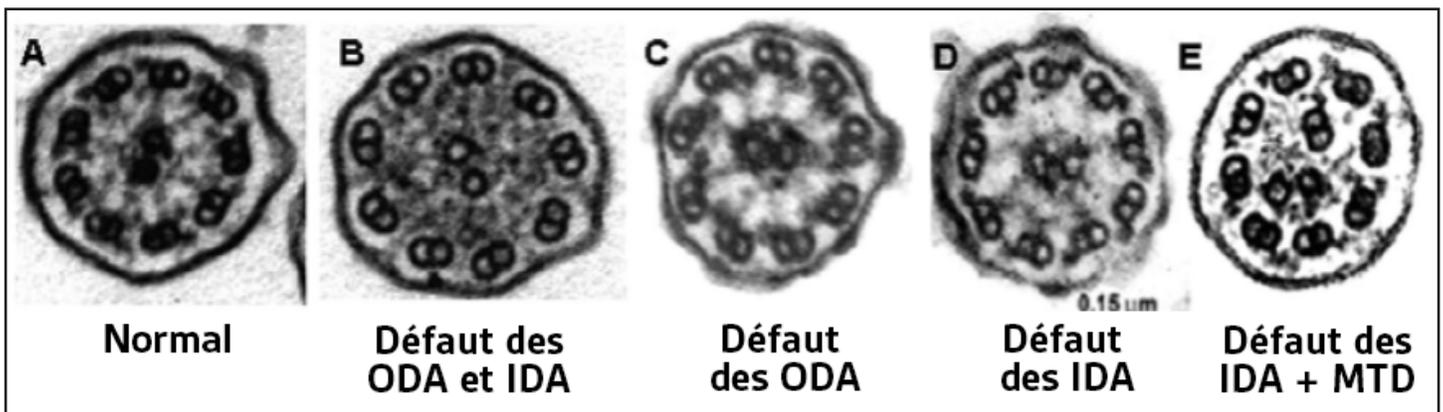


Figure 2. Trouvailles à la microscopie électronique caractéristiques de la dyskinésie ciliaire primitive; A. J. et coll., 2015.

Il existe d'autres outils qui peuvent faciliter le diagnostic de DCP. Chez les enfants dont la capacité respiratoire est suffisante, la mesure du monoxyde d'azote nasal peut tenir lieu d'outil de dépistage, un taux inférieur à 77 nl/min ayant une sensibilité d'environ 98 % et une spécificité de 99 % pour la DCP<sup>8</sup>. Cette méthode présente l'avantage d'être rapide puisque le résultat est immédiat, et non effractive. Elle n'est pourtant généralement pas utilisée pour établir un diagnostic définitif, la microscopie ou les tests génétiques étant subséquemment utilisés pour confirmer le diagnostic de DCP. La mesure du monoxyde d'azote nasal diffère de la mesure du monoxyde d'azote exhalé. Elle nécessite un appareil spécifique et la coopération de l'enfant (les critères à satisfaire sont généralement les mêmes que pour la réalisation d'une spirométrie). La technique optimale demeure controversée, mais celles qui sont le mieux acceptées nécessitent que le patient expire par la bouche avec force et contre résistance durant plusieurs secondes, avec un tube fixé dans le nez et connecté à l'appareil de mesure. Certains appareils font la mesure pendant la respiration courante; d'autres pendant la suspension de la respiration également. (**figure 3**). Il faut

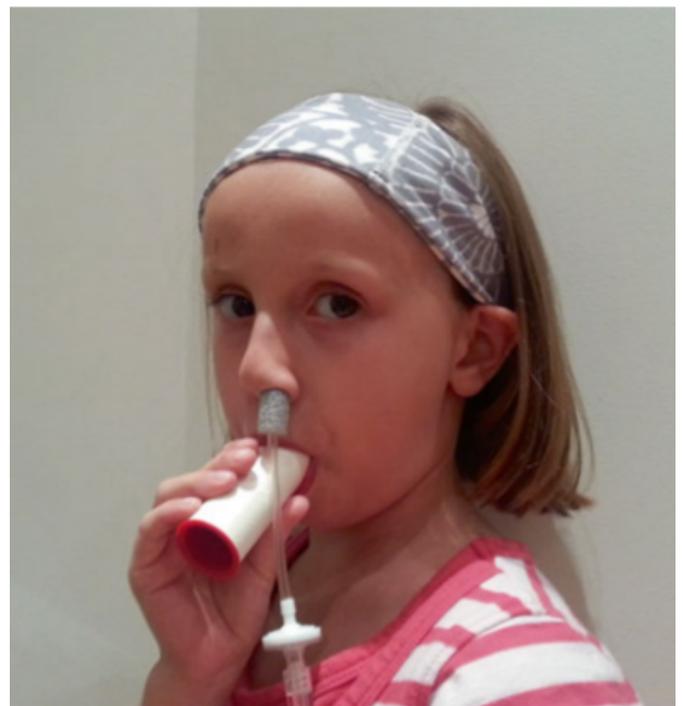


Figure 3. Enfant qui utilise un dispositif de mesure du monoxyde d'azote nasal; Davis, Stephanie D., Ernst Eber, and Anastassios C. Koumbourlis, eds. *Diagnostic tests in pediatric pulmonology: Applications and Interpretation*. Springer, 2014;

impérativement obtenir la fermeture du palais mou afin que le monoxyde d'azote contenu dans les poumons n'altère pas la concentration de monoxyde d'azote dans les cavités nasales/les sinus qui est mesurée.

Chez les enfants plus âgés et les adultes, une culture d'expectorations est parfois utilisée. Il s'agit d'un outil de dépistage partiellement utile. Bien qu'elle n'ait pas une valeur diagnostique spécifique, la présence de certaines bactéries telles que *Pseudomonas aeruginosa* est inhabituelle chez un patient qui ne présente aucun problème de clairance mucociliaire ni aucune immunodéficience, et peut donc contribuer à soulever le soupçon de DCP parmi d'autres pathologies possibles. Le plus souvent, les cultures d'expectorations réalisées chez les enfants atteints de DCP révèlent la présence de *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*. Les cultures mycobactériennes révélant la présence d'une mycobactérie non tuberculeuse peuvent également orienter vers un diagnostic sous-jacent (**figure 4**).

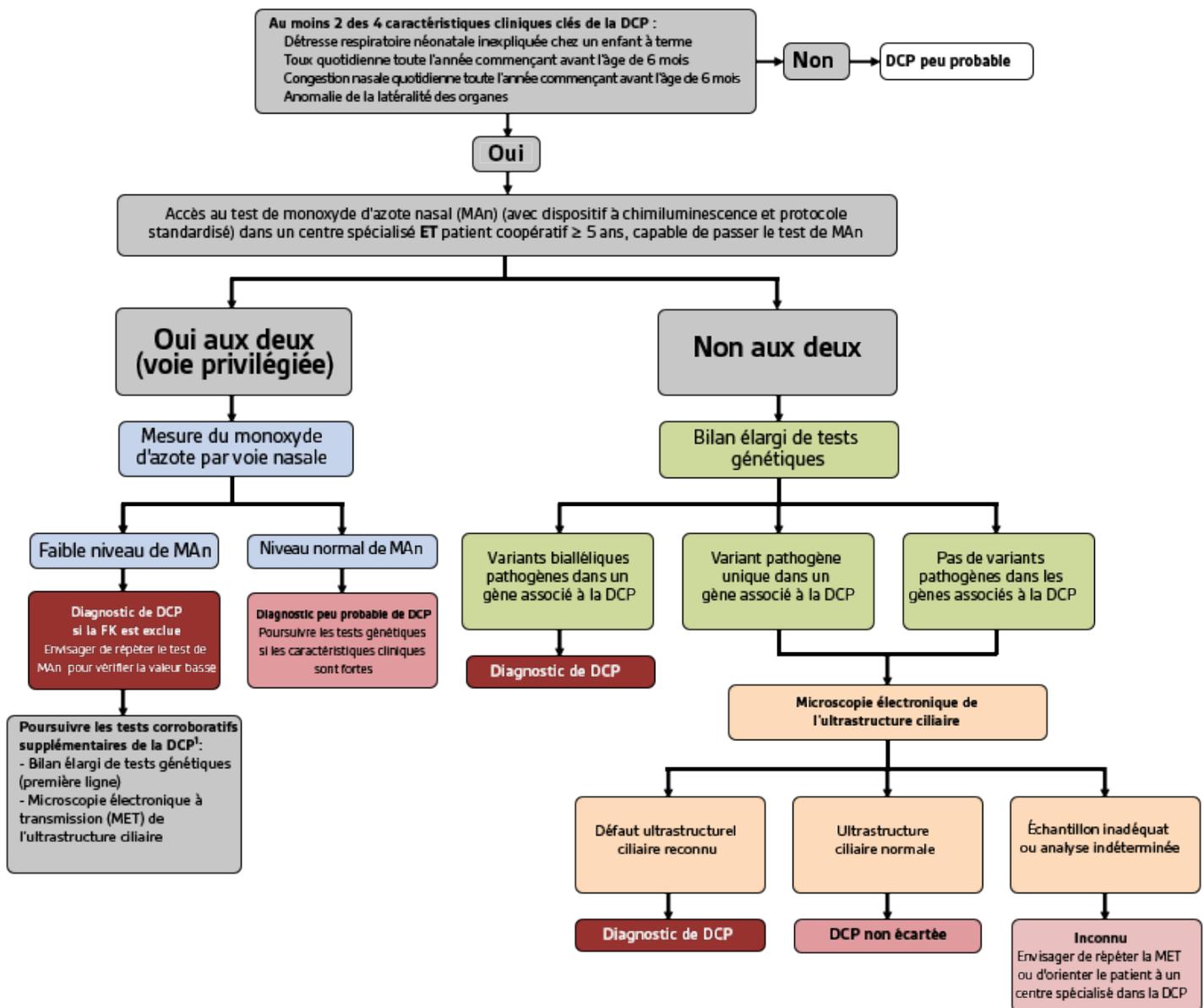


Figure 4. Algorithme diagnostique proposé pour évaluer les patients chez qui la dyskinésie ciliaire primitive est soupçonnée; d'après Shapiro, A. J. et coll., 2018.

## Prise en charge

La prise en charge des patients atteints de DCP repose principalement sur les soins **préventifs**. L'utilisation d'un grand nombre de traitements repose sur les données probantes recueillies dans la prise en charge d'autres troubles de la clairance mucociliaire, surtout la fibrose kystique. D'abord et avant tout, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière : celle-ci doit comprendre un examen clinique, le prélèvement d'échantillons dans la gorge (nourrissons) ou la culture d'expectorations (enfants plus âgés capables d'expectorer) aux fins de suivi et des tests de la fonction respiratoire (chez les patients capables de les réaliser); des échantillons pour cultures mycobactériennes doivent également être obtenus à intervalles réguliers, compte tenu de la présence plus fréquente de mycobactéries non tuberculeuses chez les patients atteints de DCP et de leur influence potentielle sur les modalités d'isolement et de traitement. Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), qui est généralement mesuré à chaque visite, est un indicateur clé de l'état de santé et du risque de progression. Un VEMS de référence est généralement déterminé chez les enfants atteints de DCP, et les écarts par rapport à cette valeur donnent lieu à des évaluations ou à un traitement si l'état clinique le justifie. Lorsqu'ils sont mesurés au début de la maladie, le VEMS et la spirométrie sont souvent normaux. Le VEMS est en effet connu pour ne pas être un paramètre très sensible pour l'évaluation de maladies ou lésions au stade précoce<sup>10</sup>. Un nouveau test, le lavage respiratoire multiple (MBW pour « multiple breath washout »), est prometteur

dans la mesure où il est plus sensible pour détecter les changements précoces, mais son utilisation n'est pas très répandue, car il s'agit surtout d'un outil de recherche à l'heure actuelle. L'anomalie la plus courante, lorsqu'elle est présente, est une réduction du VEMS à tendance obstructive, comme celle observée dans l'asthme (c'est pourquoi la DCP peut être parfois diagnostiquée à tort pour de l'asthme). Les données continuent de s'accumuler et indiquent que chez ces patients, les résultats de la spirométrie, similaires à ceux de leurs homologues en bonne santé durant les premières années de vie, se détériorent plus rapidement (que la détérioration naturelle liée à l'âge), et que cette détérioration peut être quelque peu atténuée grâce à un diagnostic et à une prise en charge précoces<sup>11</sup>. Les vaccins, surtout le vaccin antigrippal et les vaccins antipneumococciques, sont particulièrement importants chez ces enfants. Les agents mucolytiques (par ex., dornase-alpha pour inhalation) et osmotiques (par ex., solution saline hypertonique pour inhalation) sont également souvent utilisés dans le cadre des soins préventifs dispensés aux enfants atteints de DCP, en fonction de la gravité et de la progression de la maladie. Des séances quotidiennes de kinésithérapie de drainage sont également recommandées pour faciliter l'élimination du mucus : la percussion thoracique est souvent la première intervention chez les nourrissons, suivie de techniques respiratoires adaptées à l'âge développemental de l'enfant, pour utiliser ensuite des appareils à pression expiratoire positive.

Les patients qui présentent des exacerbations doivent être traités rapidement pour minimiser les lésions des voies respiratoires et

le risque de bronchectasie; une antibiothérapie spécifique est généralement entreprise et le choix des antibiotiques repose sur les résultats des cultures de surveillance, dans l'attente des résultats de la culture réalisée au moment de l'exacerbation. Le traitement peut ensuite être ajusté, s'il y a lieu. Les patients atteints de DCP sont particulièrement vulnérables aux bactéries respiratoires résistantes aux antibiotiques, ce qui influence grandement le choix de l'antibiothérapie. Selon la gravité de l'exacerbation, la majorité des patients reçoivent des antibiotiques à administration orale; un pourcentage d'entre eux, dont la maladie est plus grave, devront néanmoins être admis à l'hôpital pour recevoir des antibiotiques par voie intraveineuse. Les patients peuvent également se voir prescrire des antibiotiques pour inhalation sur une base routinière, conformément aux mêmes lignes directrices que celles qui s'appliquent aux enfants atteints de fibrose kystique, afin de réduire les exacerbations causées par les bactéries pathogènes qui ont colonisé les voies respiratoires. Les traitements anti-inflammatoires, comme les antibiotiques macrolides, ont également un rôle à jouer dans les soins préventifs de certains enfants atteints de DCP, à la lumière de données similaires à celles témoignant du développement de la fibrose kystique chez les personnes atteintes de bronchectasie non liée à la fibrose kystique<sup>12</sup>.

Chez les patients dont la maladie est plus grave, une tomодensitométrie (TDM) pulmonaire peut s'avérer nécessaire pour établir l'ampleur de l'atteinte pulmonaire/la bronchectasie et déterminer l'intensité du traitement. La

TDM n'est généralement pas systématiquement recommandée chez les patients atteints de DCP. Dans le cas des enfants, il est recommandé de confier ces examens à un centre spécialisé dans les soins pédiatriques pour garantir que les protocoles de TDM les plus appropriés sont utilisés (réunir les bonnes séquences, minimiser l'exposition au rayonnement, etc.), administrer une sédation sûre s'il y a lieu, et obtenir une interprétation adéquate des clichés radiologiques. Les patients gravement malades pourraient être candidats à la résection pulmonaire partielle (maladie localisée) ou à la transplantation pulmonaire (maladie diffuse de stade terminal).

Compte tenu de la nature chronique et complexe des soins que requièrent ces patients, il est recommandé qu'ils soient suivis dans un centre qui possède l'expérience appropriée et qui offre des soins pluridisciplinaires. L'équipe de soins de santé qui prend en charge ces enfants peut comprendre des médecins appartenant à de nombreuses sous-spécialités, des infirmiers et infirmières praticiennes, des inhalothérapeutes, des physiothérapeutes, des diététistes, des travailleurs sociaux et d'autres professionnels, pour garantir une approche holistique à l'enfant atteint de DCP.

#### Références :

1. Knowles, M. R., Daniels, L. A., Davis, S. D., Zariwala, M. A., & Leigh, M. W. (2013). Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(8), 913-922. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI>
2. O'Callaghan, C., Chetcuti, P., & Moya, E. (2010). High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch Dis Child*, 95(1), 51-52. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.158493>
3. Shapiro, A. J., Davis, S. D., Polineni, D., Manion, M., Rosenfeld, M., Dell, S. D., Chilvers, M. A., Ferkol, T. W., Zariwala, M. A., Sagel, S. D., Josephson, M., Morgan, L., Yilmaz, O., Olivier, K. N., Milla, C., Pittman, J. E., Daniels, M. L. A., Jones, M. H., Janahi, I. A., Ware, S. M., Daniel, S. J., Cooper, M. L., Nogee, L. M., Anton, B., Eastvold, T., Ehrne, L., Guadagno, E., Knowles, M. R., Leigh, M. W., Lavergne, V., & Pediatrics, A. T. S. A. o. (2018). Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 197(12), e24-e39. <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0819ST>
4. Mallowney, T., Manson, D., Kim, R., Stephens, D., Shah, V., & Dell, S. (2014). Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics*, 134(6), 1160-1166. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0808>
5. Knowles, M. R., Daniels, L. A., Davis, S. D., Zariwala, M. A., & Leigh, M. W. (2013). Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(8), 913-922. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI>
6. Shapiro, A. J., Davis, S. D., Polineni, D., Manion, M., Rosenfeld, M., Dell, S. D., Chilvers, M. A., Ferkol, T. W., Zariwala, M. A., Sagel, S. D., Josephson, M., Morgan, L., Yilmaz, O., Olivier, K. N., Milla, C., Pittman, J. E., Daniels, M. L. A., Jones, M. H., Janahi, I. A., Ware, S. M., Daniel, S. J., Cooper, M. L., Nogee, L. M., Anton, B., Eastvold, T., Ehrne, L., Guadagno, E., Knowles, M. R., Leigh, M. W., Lavergne, V., & Pediatrics, A. T. S. A. o. (2018). Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 197(12), e24-e39. <https://doi.org/10.1164/rccm.201805-0819ST>
7. Ibid.
8. Khalid, F., Hannah, W. B., & Gaston, B. M. (2019). Rapid Advances in Primary Ciliary Dyskinesia Research. A Brief Update for Pulmonologists. *Am J Respir Crit Care Med*, 199(2), 136-138. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1390ED>
9. Goutaki, M., Halbeisen, F. S., Barbato, A., Crowley, S., Harris, A., Hirst, R. A., Kuehni, C. E. (2020). Late Diagnosis of Infants with PCD and Neonatal Respiratory Distress. *J Clin Med*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/jcm9092871>
10. Boon, M., Vermeulen, F. L., Gysemans, W., Proesmans, M., Jorissen, M., & De Boeck, K. (2015). Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*, 70(4), 339-345. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206578>
11. Marthin, J. K., Petersen, N., Skovgaard, L. T., & Nielsen, K. G. (2010). Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*, 181(11), 1262-1268. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1731OC>