

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS.

## A propos d'une cause rare de bronchectasies : la dyskinésie ciliaire primitive

P. BLAISE (1), F. THONNART (2, 4), G. HERMANS (3), L. LOUSBERG (4), J.L. CORHAY (4, 5)

**RÉSUMÉ :** Nous rapportons l'histoire d'un patient de 23 ans chez qui une dyskinésie ciliaire primitive a été diagnostiquée à la suite d'une exploration pour bronchectasie.

### INTRODUCTION

Décrites pour la première fois par Laennec en 1819, les bronchectasies sont définies comme des dilatations anormales des bronches de taille moyenne, suite à la destruction des composants musculaires et élastiques de leur paroi (1, 2). Ces dilatations ne doivent pas être considérées comme une maladie en tant que telle, mais plutôt comme le résultat d'un processus pathologique, pulmonaire ou systémique, qu'il faut pouvoir identifier (3). Leur classification, tenant compte de leur pathogénie, reflète la diversité des étiologies (tableau I) (4). La variété la plus classique correspond aux bronchectasies dites "idiopathiques". Secondaires à des infections pulmonaires à répétition, ces dernières ont vu leur incidence considérablement diminuer dans nos populations en l'espace de deux générations, suite à une meilleure prévention des maladies infantiles et à une prise en charge thérapeutique plus efficace des pathologies infectieuses grâce au développement de l'antibiothérapie; les bronchectasies restent cependant un vrai problème de santé publique dans les pays en voie de développement (5). Dès lors, chez nous, hormis les cas rencontrés au sein de la population immigrée, les bronchectasies sont de plus en plus souvent d'origine systémique (1).

Les bronchectasies peuvent être suspectées sur base de la présentation clinique : toux chronique, expectorations purulentes, asthénie, perte de poids, fièvre, hémoptysies en sont les signes principaux. Le diagnostic repose sur les techniques d'imagerie médicale où la bronchographie a été progressivement remplacée par la tomodensitométrie à haute résolution qui a l'avantage de pouvoir définir de façon plus précise et plus confortable la sévérité et la distribution des lésions (6).

### AN USUAL CAUSE OF BRONCHIECTASIS : THE PRIMARY CILIARY DYSKINESIA

**SUMMARY:** We report a case of bronchiectasis due to primary ciliary dyskinesia.

**KEYWORDS :** Primary ciliary dyskinesia - Bronchiectasis - Kartagener's syndrome - Immobile cilia syndrome

TABLEAU I. PRINCIPALES CAUSES DE BRONCHECTASIES (4).

<i>Idiopathique</i>
<i>Lésion bronchique postinfectieuse</i>
Bactérienne (tuberculose, coqueluche, ...)
Virale (rougeole, ...)
Fongique (histoplasmosse, coccidioïdomycose, ...)
<i>Obstruction bronchique mécanique</i>
Intrinsèque (ex : corps étranger, tumeur...)
Extrinsèque (ex : adénopathie...)
<i>Congénitale</i>
Anomalies de la paroi bronchique
Séquestration pulmonaire
<i>Pneumonie postinflammatoire</i>
Aspiration
Inhalation de gaz toxiques
<i>Déficit immunitaire</i>
Primitif (hypogammaglobulinémie sélective ou globale)
Secondaire (ex : néoplasique, HIV...)
<i>Réaction d'hypersensibilité</i>
Aspergillose bronchopulmonaire allergique
Rejet d'une greffe pulmonaire
<i>Déficit de clairance mucociliaire</i>
Génétique (ex : mucoviscidose, dyskinésie ciliaire primitive...)
Acquis (ex : syndrome de Young, dyskinésie ciliaire secondaire...)
<i>Granulomateuse et fibrose</i>
Tuberculose
Sarcoïdose

Une fois le diagnostic établi et précisé, il convient de rechercher la, voire les causes de ces bronchectasies afin de pouvoir associer au traitement symptomatique (mucohydrique, drainage postural, antibiothérapie agressive des surinfections) un éventuel traitement de fond. En l'absence d'orientation étiologique particulière, une première série de tests sont effectués. Ces tests sont choisis sur base de leur disponibilité et de la prévalence des pathologies qu'ils dépistent. Ils comprennent : un test à la sueur, un dosage des immunoglobulines (y compris l'IgE) et des sous-classes d'IgG, une sérologie pour l'adénovirus et le mycoplasme, un screening des autoanticorps (facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires) et un dosage de l' $\alpha_1$ -antitrypsine. Si ces tests sont négatifs, une bronchoscopie, une pH-métrie de l'œsophage, un test à la saccharine, des tests fonctionnels neutrophiliques et une mesure des sous-populations lymphocytaires T sont réalisés (7).

(1) Etudiant 4<sup>ème</sup> doctorat,

(2) Assistante, (3) Chef de Laboratoire, Université de Liège, Service d'Anatomie pathologique (Pr. J. Boniver).

(4) Service de Pneumologie, CHPT Verviers, (5) Consultant, Université de Liège, Service de Pneumologie.

## CAS CLINIQUE

Un jeune réfugié kurde de 23 ans, non fumeur, est hospitalisé pour la mise au point d'une asthénie et d'une toux accompagnée d'expectorations mucopurulentes. L'anamnèse nous apprend que cette toux traîne depuis de nombreuses années. L'abondance et l'aspect des expectorations sont variables. Aucun problème ni à la naissance (comme un iléus méconial, une tachypnée ou une pneumonie néonatale), ni dans la fratrie n'est relevé. Célibataire, le patient n'est pas encore connu comme souffrant d'un problème de stérilité.

L'examen clinique permet d'ausculter des râles crépitants consonants et d'importants ronchi sur l'ensemble des deux champs pulmonaires. La biologie est quasi normale, avec 12.000 globules blancs par mm<sup>3</sup> dont 70 % de polynucléaires neutrophiles, un fibrinogène à 2,3 g/l et une CRP à 0,8 mg %.

La radiographie thoracique (fig. 1) met en évidence des bronchectasies dont la topographie et l'extension sont ensuite précisées par un scanner (fig. 2). L'atteinte pulmonaire est diffuse, ce qui, chez un sujet jeune et en l'absence d'autres signes d'appel, doit faire suspecter avant toute chose une hypogammaglobulinémie, une mucoviscidose, une tuberculose ou une dyskinésie ciliaire primitive.

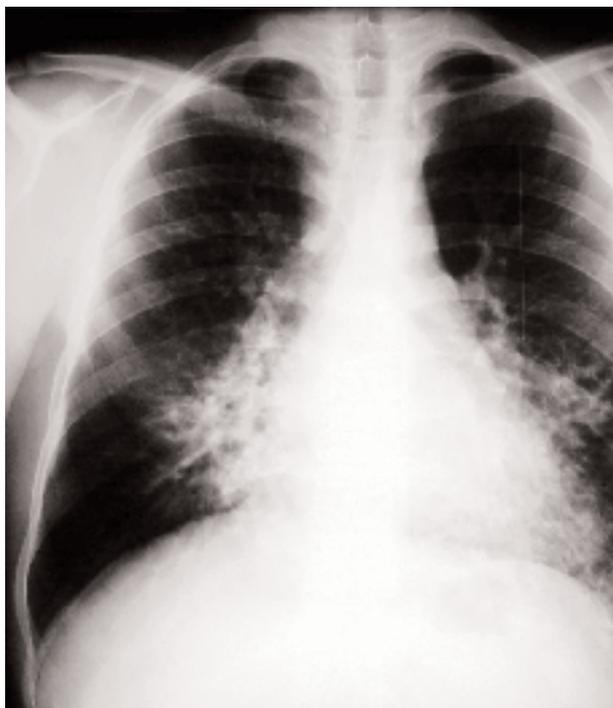


Fig 1. Radiographie de thorax montrant un réseau de nombreuses cavités communicantes, d'allure kystique, à parois fines, entouré de zones denses, alvéolaires et interstitielles. La topographie des lésions est essentiellement paracardiaque et antérieure (lobe moyen et linguale).

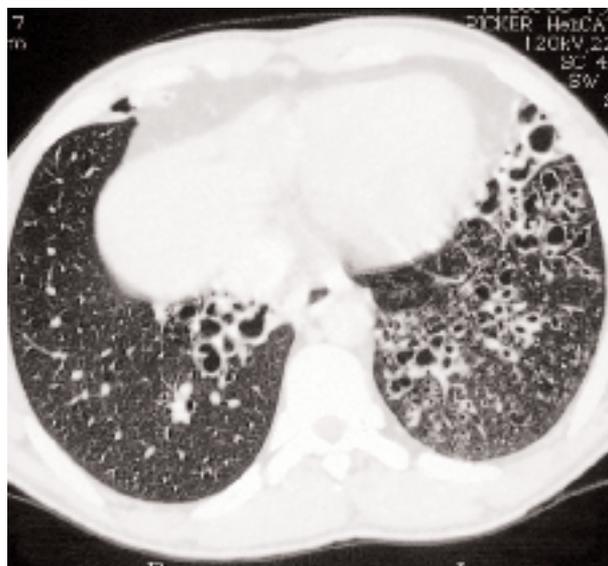


Fig 2 a et b. Bronchectasies diffuses de type kystique, s'accompagnant au niveau des lobes moyen et linguale, d'une destruction de la majeure partie du parenchyme pulmonaire et de phénomènes de lobite rétractile.

Une gammaglobulinémie normale (13 g/l soit 18 % des protéines sériques totales) en l'absence d'autre foyer infectieux, l'absence de trouble digestif avec un test à la sueur normal permettent d'écarter les deux premiers diagnostics envisagés. L'intradermoréaction négative, quant à elle, ne plaide pas en faveur d'une tuberculose. L'exploration allergique (Prick Tests, IgE et Rast) est non contributive. Par contre, la présence d'une sinusite maxillaire associée à une agénésie des sinus frontaux (fig. 3) oriente vers le diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive, diagnostic qui sera confirmé par l'analyse ultrastructurale de cils en microscopie électronique, cils obtenus par biopsies bronchiques (fig. 4).



Fig 3. Radiographie des sinus révélant une sinusite maxillaire hyperplasique accompagnée d'une agénésie des sinus frontaux.

### LA DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

L'association de bronchectasies à une sinusite et un situs inversus a été décrite initialement en 1904 par Siewert (8) puis par Kartagener qui donna son nom à ce syndrome (9). En 1975, Afzelius et coll. (10) et Camner et coll. (11) suggèrent une immobilité ciliaire à l'origine de ce syndrome, à la suite de quoi, le terme de syndrome des cils immobiles fut proposé pour désigner toutes les altérations congénitales de la clairance mucociliaire ayant pour origine une "immobilité" ciliaire qu'il y ait ou non un syndrome de Kartagener (12). Ce n'est que plus tard que Sleight (13) introduit le nom de dyskinésie ciliaire primitive, après la description par différents auteurs d'une certaine mobilité ciliaire dans plusieurs cas de syndrome des cils immobiles (14).

Ainsi, caractérisée par une anomalie de la mobilité ciliaire, la dyskinésie ciliaire primitive (DCP), avec une prévalence de 1 cas pour 15 à 30.000 habitants, est une affection génétique relativement rare. Transmise le plus souvent sur un mode autosomal récessif, elle est liée fréquemment mais non exclusivement à une anomalie au sein de la structure du cil (7).

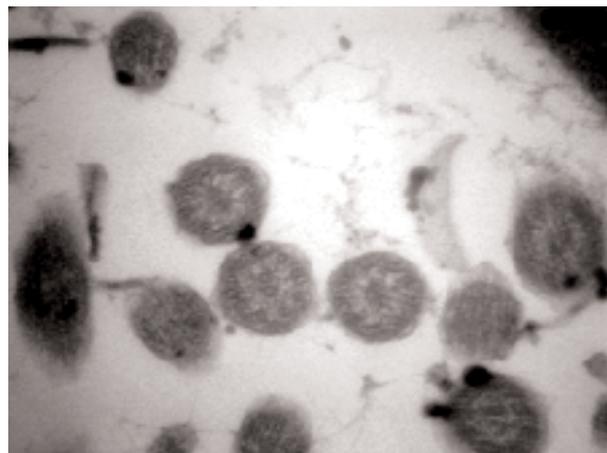


Fig 4. Analyse en microscopie électronique d'une biopsie bronchique mettant en évidence des cils de calibre variable, souvent de petite taille, un nombre de doublets normal, des bras de dynéine présents mais des ponts radiaires souvent mal visibles et largement absents (G X 21.560).

La DCP se distingue des troubles acquis de la mobilité ciliaire qui font suite par exemple à une infection respiratoire ou à une agression de la muqueuse bronchique par l'application de médicaments topiques ou par des vapeurs toxiques (15). Ces troubles, que l'on regroupe sous le vocable de "dyskinésie ciliaire secondaire", sont généralement réversibles et localisés au niveau des voies respiratoires, au contraire de la DCP qui n'est pas réversible et qui peut s'exprimer à différents endroits de l'organisme.

### PRÉSENTATION DE LA MALADIE

Les différents sites où les cils ont un rôle à jouer pourront être le siège de manifestations cliniques dont le moment d'expression et la sévérité varieront d'une personne à l'autre.

#### *L'épithélium respiratoire*

La clairance mucociliaire est un des principaux mécanismes permettant d'éliminer les impuretés inhalées, les micro-organismes ainsi que les débris cellulaires des voies aériennes afin de les maintenir relativement propres et stériles (16). Dès lors, l'inefficacité de l'escalator mucociliaire secondaire au battement ciliaire inadéquat ouvre la porte à l'encombrement et la surinfection des sinus et de l'oreille moyenne ainsi qu'aux infections bronchiques et pulmonaires.

La DCP peut donc se manifester dès l'enfance par des rhinosinusites et des otites moyennes chroniques, par des infections fréquentes et/ou chroniques des voies respiratoires conduisant rapidement à la bronchite chronique et aux bronchectasies. Ces dernières sont souvent diffuses et kystiques.

*L'épithélium des trompes de Fallope, des canaux efférents et le flagelle des spermatozoïdes*

La DCP a des répercussions sur la fertilité, tant chez la femme que chez l'homme. Un transit ovulaire déficient conduit à une diminution modérée de la fertilité chez la femme, avec un nombre accru de grossesses extra-utérines (17). L'infertilité chez l'homme est liée à un déficit de transport des spermatozoïdes au sein des voies excrétrices avec pour conséquence une azoospermie ou une oligospermie. Dans certains cas, l'infertilité est secondaire à une absence de progression "intrinsèque" des spermatozoïdes en raison d'un flagelle incompetent (18).

*Les tissus épithéliaux embryonnaires*

C'est probablement suite à la perturbation des mouvements ciliaires des tissus épithéliaux embryonnaires que l'on retrouve chez 50 % des patients, un situs inversus (13). Celui-ci peut être complet, avec l'ensemble des organes viscéraux en situation inverse de la normale, en miroir par rapport au plan sagittal. Inversement, 23 % de tous les cas de situs inversus ont pour origine une

DCP (19). Comme écrit précédemment, l'association de bronchectasies à une sinusite et un situs inversus forme le syndrome de Kartagener.

**DIAGNOSTIC**

Le diagnostic de DCP repose sur l'étude de la structure ciliaire en microscopie électronique à partir de biopsies bronchiques. Ce diagnostic doit être posé le plus tôt possible. En effet, le développement de lésions pulmonaires chroniques et de bronchectasies ne peut être évité que par l'instauration précoce d'un traitement efficace.

Toutefois, afin d'éviter une dépense excessive en soins de santé, il convient de sélectionner attentivement les patients susceptibles de bénéficier de la technique microscopique en excluant des maladies plus fréquentes et d'expression similaire, comme la mucoviscidose, les désordres allergiques et immunologiques, par des moyens simples et moins coûteux (20).

Les différentes étapes conduisant au diagnostic sont résumées à la figure 5. Elles comprennent la mise en évidence et l'anamnèse d'une situation clinique susceptible d'être secondaire à une DCP, la réalisation d'un test à la saccharine et enfin, l'étude en laboratoire de la fonction ciliaire puis, selon les résultats, de la structure des cils en microscopie électronique (7).

a) Clinique devant faire évoquer une DCP (7)

1. Une détresse respiratoire chez un nouveau-né : les tachypnées ou les pneumonies néonatales inexpliquées, particulièrement si l'enfant est né à terme et sans facteur de risque particulier.
2. Les bronchectasies d'étiologie inconnue chez l'enfant et chez l'adulte (vide supra).
3. Un asthme atypique ou sévère chez un enfant : tout asthme qui ne répond pas à de hautes doses de stéroïde inhalé doit être exploré par les différents tests décrits précédemment, y compris la bronchoscopie afin d'exclure une cause autre que l'asthme à ces bronchospasmes.
4. Une maladie des voies aériennes supérieures chez un enfant : en présence d'une polypose nasale avec un test à la sueur négatif, d'une otite moyenne séreuse persistante malgré la pose de drains, le diagnostic de DCP devra également être envisagé.
5. Une infertilité clinique :
  - Chez l'homme : réduction de mobilité des spermatozoïdes ou azoospermie, même en l'absence de symptômes respiratoires. La présence d'une sinusite, de bronchectasies et d'une azoospermie forme le syndrome de Young qui se dis-

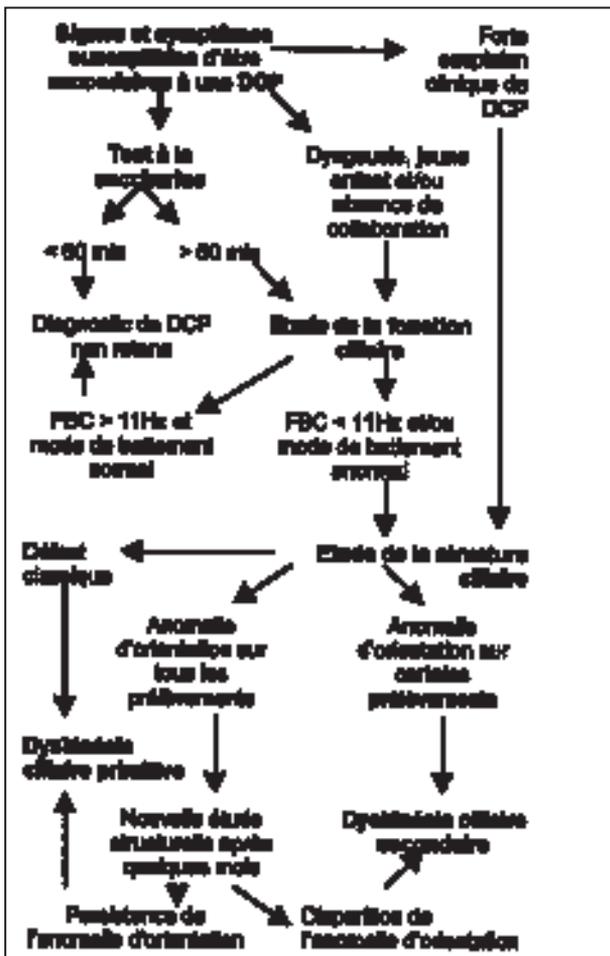


Fig. 5. Etapes pouvant conduire au diagnostic de DCP : Explications dans le texte. FBC : Fréquence de battement ciliaire

tingue de la DCP par une structure ciliaire normale (21). La fertilité n'exclut pas un diagnostic de DCP, même chez l'homme (18).

- Chez la femme : après avoir exclu les causes hormonales et anatomiques.

6. Autres situations : dextrocardie, atrésie des voies biliaires, surdité, hydrocéphalie, cardiopathie congénitale.

#### b) Test à la saccharine

Il existe différentes méthodes pour évaluer cliniquement la clairance mucociliaire comme par exemple l'étude de la migration d'isotopes au niveau des voies aériennes inférieures. Cependant, la plus utilisée reste le test à la saccharine qui est facilement réalisable et de moindre c t (7).

Ce test consiste à placer une substance sapide, en l'occurrence de la saccharine (substance synthétique de saveur tr sucr e) sur le plancher des fosses nasales, à  $\pm 1$  cm de l'orifice narinair. Une fois placée, la saccharine est transportée vers le pharynx par les cils de la cavité nasale. Lorsque les mouvements ciliaires sont efficaces, la saccharine atteint les papilles gustatives de la cavité buccale en moins de 60 minutes (généralement 10 minutes). Si le patient n'a toujours pas ressenti la saveur sucrée après 60 minutes, le test doit être considéré comme pathologique. Il convient toutefois dans ce cas de vérifier les capacités gustatives du sujet en lui plaçant de la saccharine sur la langue.

Durant le test, le patient doit pouvoir attendre calmement, la tête penchée en avant, sans renifler, éternuer ou tousser, sans manger ni boire. Dès lors, chez les plus jeunes, ce test ne peut être réalisé que chez les enfants suffisamment calmes et raisonnables.

#### c) Techniques d'évaluation fonctionnelle et structurelle (7)

Ces techniques plus sophistiquées s'adressent aux sujets non collaborateurs, principalement les plus jeunes enfants, aux patients ayant un test à la saccharine pathologique et aux sujets souffrant de dysgueusie.

Le brossage cytologique des cavités nasales est un moyen simple d'obtenir des cellules ciliées (22). Toutefois, la plupart des auteurs recommandent plutôt l'utilisation de biopsies bronchiques qui, par le prélèvement d'un épithélium cilié intact et fixé à sa membrane basale, donnent des résultats plus fiables (20), tout au moins sur le plan fonctionnel.

Ces biopsies doivent être réalisées à différents endroits de l'arbre bronchique car certaines pré-

sentations microscopiques de la DCP peuvent être confondues avec celles de la dyskinésie ciliaire secondaire. Dès lors, cette dernière, qui se caractérise par la réversibilité et, dans certains cas, par l'aspect focal de ses lésions, peut se distinguer de la DCP par la présence de biopsies bronchiques normales (20).

#### Evaluation fonctionnelle

Différentes méthodes permettent de déterminer la fréquence et la morphologie du battement ciliaire : microscopie en contraste de phase (20), photodiode reliée à un programme informatique (7), etc. Ces analyses nécessitent un examen de l'épithélium dans les deux heures suivant son prélèvement, par une équipe familiarisée à ce type de technique. En présence d'une fréquence supérieure à 11 Hz et d'un mode de battement normal, le diagnostic de DCP peut être rejeté. Dans le cas contraire, une évaluation de la structure ciliaire s'impose.

#### Evaluation structurelle

En présence d'une évaluation fonctionnelle pathologique, l'étude de la structure ciliaire en microscopie électronique devient indispensable, d'une part, pour confirmer le diagnostic et, d'autre part, pour déterminer le type d'anomalie responsable de la dyskinésie. Une suspicion clinique fondée constitue également une indication d'analyse microscopique, sans devoir nécessairement passer par les différentes étapes diagnostiques.

Plusieurs anomalies de structure sont décrites : la plus fréquente et la plus spécifique est caractérisée par un défaut au sein des bras externes de dynéine, moins souvent des internes. Dans certains cas, il existe une absence complète de ces bras. Ceux-ci sont à l'origine des mouvements ciliaires qui s'effectuent grâce à l'énergie lib r e par la phosphorylation de l'ATP, phosphorylation catalysée par une activité ATPase intrinsèque (16).

Chez certains patients, les cils ont une structure normale mais sont orientés de manière anarchique. Cette anomalie s'observe également dans les dyskinésies ciliaires secondaires. Dès lors, en présence d'un trouble de l'orientation ciliaire se retrouvant sur tous les prélèvements, une nouvelle étude de la structure ciliaire sera effectuée après quelques mois afin d'objectiver la persistance ou non de cette anomalie.

Les différentes anomalies ciliaires d j décrites sont reprises dans le tableau II.

TABLEAU II. ANOMALIES CILIAIRES ULTRASTRUCTURELLES AUX COURS DES DCP (23).

Absence de bras de dynéine internes et externes
- totale ou partielle
- avec ou sans absence de microtubules centraux
Absence isolée de bras de dynéine externes (ou bras externes courts)
Absence de bras de dynéine internes avec ou sans absence de ponts radiaires, de microtubules centraux ou de liens de nexine
Absence de ponts radiaires (avec excentration des microtubules centraux)
Absence des têtes de ponts radiaires et des gaines centrales
Absence des gaines centrales et d'un ou deux microtubules centraux
Existence de doublets surnuméraires dans plus de 10% des cils
Absence de toute structure axonémales, la membrane ciliaire étant respectée
Aplasia ciliaire
Désorientation ciliaire
Anomalies des corpuscules basaux

## TRAITEMENT

Le traitement de la DCP, qui consiste à prévenir les lésions pulmonaires chroniques et les bronchectasies, nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

A domicile, le médecin traitant assure l'immunisation contre le virus influenza, le traitement agressif des infections respiratoires par une antibiothérapie prolongée, à dose élevée, dès les premiers signes d'exacerbation, et la surveillance d'une kinésithérapie respiratoire quotidienne.

Tous les 2-3 mois, les enfants doivent être revus en milieu hospitalier par un pédiatre pneumologue afin de réévaluer la fonction ventilatoire : radiographie de thorax, culture des expectorations, oxymétrie, spirométrie et scintigraphie de ventilation. L'adulte, quant à lui, est revu une à deux fois par an par un pneumologue pour les mêmes investigations (7).

Un contrôle de la fonction auditive par un ORL est également recommandé chez ces enfants, car une éventuelle perte d'acuité auditive suite aux otites moyennes séreuses peut affecter le langage et le développement éducatif. La pose de drains tympaniques ainsi qu'une adénoïdectomie sont parfois indiquées. Des sinusites fréquentes peuvent également nécessiter une sanction chirurgicale (7).

Les problèmes de stérilité sont pris en charge par une équipe spécialisée dans la procréation assistée.

En présence de lésions pulmonaires importantes suite à un diagnostic tardif, une négligence ou une maladie sévère, un traitement chirurgical peut s'avérer nécessaire. Toutefois, dans la DCP, le caractère diffus des bronchectasies rend une opération de résection délicate car, laissant en place des territoires douteux, le bénéfice n'est que transitoire et la dégradation secondaire inéluctable (5). Les hémoptysies sévères,

les infections à répétition et les abcédations pulmonaires ou pleurales constituent cependant une bonne indication pour ce type de résection vu le bénéfice ressenti par les patients (24). La transplantation pulmonaire est le seul recours possible en cas d'insuffisance respiratoire chronique. Celle-ci est indiquée lorsque l'espérance de vie est estimée inférieure à deux ans, soit un VEMS inférieur à 30 % de la valeur théorique (5). Le problème essentiel de ce type d'opération est le développement d'une bronchiolite oblitérante conduisant à la déchéance du greffon dans 20 % des cas à 1 an et dans 50 % des cas à 5 ans, le jeune âge du receveur apparaissant comme facteur de risque essentiel (25). On comprend dès lors tout l'intérêt de prévenir les dégradations pulmonaires par un traitement conservateur approprié.

## CONCLUSION

Dans les pays développés, les bronchectasies ne sont plus si fréquentes ni si dévastatrices qu'elles ne le furent avant l'ère de l'antibiothérapie qui, parallèlement, en a modifié le profil étiologique. Actuellement et dans nos populations, les origines principales des bronchectasies sont des pathologies systémiques au premier rang desquelles on retrouve la mucoviscidose, les déficits immunitaires et la dyskinésie ciliaire primitive. Cette dernière affection est une maladie génétique rare, autosomale récessive, qui a pour origine un trouble de la mobilité ciliaire avec pour conséquence un déficit de la clairance mucociliaire. Ce déficit est responsable d'infection des voies respiratoires supérieures et inférieures à répétition qui favorisent la destruction des composants pariétaux bronchiques aboutissant aux dilatations. Le traitement consiste à prévenir les lésions pulmonaires chroniques et les bronchectasies par une vaccination appropriée, par une kinésithérapie quotidienne et, en présence d'une infection respiratoire, par une antibiothérapie agressive.

## RÉFÉRENCES

1. Luce JM.— Bronchiectasis, in Murray JF, Nadel JA, *Respiratory medicine*. Saunders Company, Philadelphia, 2<sup>de</sup> édition, 1994, 1398-1417.
2. The lung, in: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, *Pathologic basis of disease*. Saunders Company, Philadelphia, 5<sup>th</sup> édition, 1994, 673-734.
3. Cohen M, Sahn SA.— Bronchiectasis in systemic disease. *Chest*, 1999, **116**, 1063-1074.
4. Hansell DM.— Bronchiectasis. *Radiol Clin N Am*, 1998, **36**, 107-128.
5. Massard G.— Chirurgie de la dilatation des bronches. *Rev Mal Respir*, 1999, **16** (suppl3), S189-S191.

6. Young K, Apestrand F, Kolbenstvedt A.— High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Acta Radiol*, 1991, **32**, 439.
7. Bush A, Cole P, Hariri M, et al.— Primary ciliary dyskinesia : diagnosis and standards of care. *Eur Respir J*, 1998, **12**, 982-988.
8. Siewert A.— Über einen Fall von Bronchiektasie bei einem Patienten mit Situs inversus Viscerum. *Berl Klein Wochenschr*, 1904, **41**, 139-141.
9. Kartagener M.— Zur Pathogenese der Bronchiektasen. I. Mitteilung : Bronchiektasen bei Situs viscerum inversus. *Beitr Klin Tuberk*, 1933, **83**, 498-501.
10. Afzelius BA, Eliasson R, Johnsen O, et al.— Lack of dynein arms in immobile human spermatozoa. *J Cell Biol*, 1975, **66**, 225-232.
11. Camner P, Mossberg B, Afzelius BA.— Evidence for congenitally non-functioning cilia in the tracheobronchial tract in two subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1975, **112**, 807-809.
12. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, et al.— The immotile cilia syndrome. *N Engl J Med*, 1977, **297**, 1-6.
13. Rossman CM, Forrest JB, Newhouse MG.— Motile cilia in “immotile cilia” syndrome. *Lancet*, 1980, **78**, 580-582
14. Sleight MC.— Ciliary function in mucus transport. *Chest*, 1981, **80**, 791-795.
15. Carson JL, Collier AM, Hu SC.— Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med*, 1985, **312**, 463-468.
16. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, et al.— Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J*, 1999, **13**, 1177-1188.
17. Afzelius BA, Eliasson R.— Male and female infertility problems in the immotile cilia syndrome. *Eur J Respir Dis*, 1983, **64**, 144-147.
18. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, et al.— Fertility in males with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*, 1994, **49**, 684-687.
19. Kroon AA, Heij JMH, Kuijper WA, et al.— Function and morphology of respiratory cilia in situs inversus. *Clin Otolaryngol*, 1991, **16**, 294-297.
20. Holzmann D, Ott PM, Felix H.— Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia : a review. *Eur J Pediatr*, 2000, **159**, 95-98.
21. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, et al.— Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *N Engl J Med*, 1984, **310**, 3-9.
22. Rutland J, Dewar A, Cox T, et al.— Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol*, 1982, **35**, 356-359.
23. Grimfeld A.— *Maladies ciliaires des bronches*, in Godard P, Bousquet J, Michel FB, *Maladies respiratoires*. Masson, Paris, 1993, 679-687.
24. Smit HJ, Schreurs AJ, Van Den Bosch CJ, et al.— Is resection of bronchiectasis beneficial in patients with primary ciliary dyskinesia ? *Chest*, 1996, **74**, 449-451.
25. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, et al.— Lung transplantation for cystic fibrosis: effective and durable therapy in a high-risk group. *Ann Thorac Surg*, 1998, **66**, 337-346.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J.L. Corhay, Service de Pneumologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.