

# INFECTIONS RESPIRATOIRES ET PATHOLOGIE DE LA CLAIRANCE MUCO-CILIAIRE

V. CASTRONOVO<sup>(1)</sup>, L. SIMAR<sup>(2)</sup>, F. GEUBELLE<sup>(3)</sup>

## INFECTIONS RESPIRATOIRES ET PATHOLOGIE DE LA CLAIRANCE MUCO-CILIAIRE

V. CASTRONOVO, L. SIMAR, F. GEUBELLE

### INTRODUCTION

La fréquence et surtout la gravité des affections respiratoires aiguës ont diminué au cours des dernières décennies. Cette hypocréation est le plus souvent à l'origine de l'obstruction ventilatoire et de la dyspnée : les muscles lisses bronchopulmonaires ne sont pas encore abondants à cet âge de la vie et pour des raisons qui restent à définir plus clairement, les bronchodilatateurs sont peu efficaces chez les jeunes enfants.

La clairance bronchique est tributaire de la quantité et de la qualité du mucus ainsi que du nombre et de l'efficacité des cellules ciliées et du fonctionnement de leurs cils. Il est particulièrement difficile d'apprécier quantitativement la quantité de mucus chez le nourrisson et le jeune enfant qui n'expectore pas et déglutissent leurs sécrétions. C'est pourquoi les études objectives de l'efficacité des mucolytiques chez l'enfant sont rares.

Les bronchites récurrentes sont parfois à ce point fréquentes que l'efficacité des cils est suspectée d'être insuffisante. La biopsie de la muqueuse est réalisée lors d'une bronchoscopie et les techniques actuelles permettent d'étudier cette clairance ciliaire.

### DISTRIBUTION ET RÔLE DES CILS CHEZ L'HOMME

Les cils sont des expansions cytoplasmiques rencontrées chez l'homme au pôle apical des cellules qui constituent les épithéliums ciliés. Ces derniers couvrent chez l'adulte une surface

<sup>(1)</sup> Enseignant, (2) Professeur à l'Université de Liège, Service d'Histologie humaine.  
<sup>(3)</sup> Professeur à l'Université de Liège, Clinique et Polyclinique pédiatriques.

totale d'un demi-mètre carré, sur laquelle sont distribués trois mille milliards de cils. Chaque d'être est doté de la fréquence de quinze millions de cils par centimètre carré, ainsi à chaque centimètre carré il y a trois mille milliards de battements.

L'épithélium cilié se rencontre dans l'ensemble du système respiratoire supérieur et inférieur jusqu'aux bronchioles respiratoires ; il tapisse le paroi des trompes de l'oreille, les cavités internes du système nerveux central ainsi que les canaux du têtard. Des structures sont fort proches intervenant dans la constitution des récepteurs olfactifs, gustatifs, vestibulaires et auditifs. Enfin, la queue du spermatozoïde a une ultrastructure pratiquement identique à celle du cil.

L'épithélium cilié vitale participe, en synergie avec le mucus, à la constitution de l'« escalator muco-ciliaire » considéré à juste titre comme la première ligne de défense des voies aériennes supérieures et inférieures. C'est en effet le battant coordonné et orienté des cils qui entraîne les plaques de mucus vers la trachée et le pharynx. Les nombreuses particules inhalées d'un diamètre égal ou supérieur au micron sont projetées sur ces plaques de mucus et ramènées vers l'oropharynx où elles seront dégluties ou expectorées. L'efficacité de cet « escalator muco-ciliaire » dépend du mouvement correct des cils mais aussi des qualités visco-élastiques du mucus. Celui-ci est essentiellement distribué en deux couches dont la viscosité est différente, l'une profonde, liquide, et l'autre superficielle, visqueuse, sur laquelle s'accrochent les particules étrangères inhalées. La présence de mucus est indispensable aux mouvements ciliaires ; en son absence, les cils s'arrêtent de battre et dégènerent.

Il existe un équilibre entre le nombre de cellules ciliées et le nombre de cellules caliciformes qui synthétisent le mucus. Cet équilibre qui répond à un déterminisme encore mal

## INFECTIONS RESPIRATOIRES ET PATHOLOGIE DE LA CLAIRANCE MUCO-CILIAIRE

V. CASTRONOVO<sup>(1)</sup>, L. SIMAR<sup>(2)</sup>, F. GEUBELLE<sup>(3)</sup>

### INTRODUCTION

La fréquence et surtout la gravité des affections respiratoires aiguës d'origine bactérienne ont diminué, notamment chez l'enfant. Par contre, celle des affections récidivantes ou chroniques a augmenté au cours de ces dernières décennies. Chez le nourrisson et le jeune enfant, elles sont caractérisées par une hyper-sécrétion au niveau de la muqueuse respiratoire. Cette hypersécrétion est le plus souvent à l'origine de l'obstruction ventilatoire et de la dyspnée : les muscles lisses péribronchiques ne sont pas encore abondants à cet âge de la vie et, pour des raisons qui restent à définir plus clairement, les bronchodilatateurs sont peu efficaces chez les jeunes enfants.

La clairance bronchique est tributaire de la quantité et de la qualité du mucus ainsi que du nombre et de l'intégrité des cellules ciliaires et du fonctionnement de leurs cils. Il est particulièrement difficile d'apprécier quantité et qualité du mucus chez le nourrisson et le jeune enfant qui n'expectorent pas et déglutissent leurs sécrétions. C'est pourquoi les études objectives de l'efficacité des mucolytiques chez l'enfant sont rares.

Les bronchites récidivantes sont parfois à ce point fréquentes que l'efficacité des cils est suspectée d'être insuffisante. La biopsie de la muqueuse est réalisée lors d'une bronchoscopie et les techniques actuelles permettent d'étudier cette clairance ciliaire.

### DISTRIBUTION ET RÔLE DES CILS CHEZ L'HOMME

Les cils sont des expansions cytoplasmiques rencontrées chez l'homme au pôle apical des cellules qui constituent les épithéliums ciliés. Ces derniers couvrent chez l'adulte une surface

totale d'un demi-mètre carré, sur laquelle sont distribués trois mille milliards de cils. Chacun d'entre eux bat à la fréquence de quinze mouvements par seconde ; on compte ainsi à chaque seconde quarante-cinq mille milliards de battements ciliaires.

L'épithélium cilié se rencontre dans l'ensemble de la sphère oto-rhino-laryngologique ainsi qu'au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures jusqu'aux bronchioles respiratoires ; il tapisse la paroi des trompes de Fallope, les cavités internes du système nerveux central ainsi que les canaux du rete testis. Des structures fort proches interviennent dans la constitution des récepteurs olfactifs, gustatifs, vestibulaires et auditifs. Enfin, la queue du spermatozoïde a une ultrastructure pratiquement identique à celle du cil.

L'épithélium cilié vibratile participe, en synergie avec le mucus, à la constitution de « l'escalator muco-ciliaire » considéré, à juste titre, comme la première ligne de défense des voies aériennes supérieures et inférieures. C'est en effet le battement coordonné et orienté des cils qui entraîne les plaques de mucus vers la trachée et le pharynx. Les nombreuses particules inhalées d'un diamètre égal ou supérieur au micron sont projetées sur ces plaques de mucus et ramenées vers l'oropharynx où elles seront dégluties ou expectorées. L'efficacité de cet « escalator muco-ciliaire » dépend du mouvement correct des cils mais aussi des qualités visco-élastiques du mucus. Celui-ci est essentiellement distribué en deux couches dont la viscosité est différente, l'une, profonde, liquide, et l'autre, superficielle, visqueuse, sur laquelle s'accrochent les particules étrangères inhalées. La présence de mucus est indispensable aux mouvements ciliaires ; en son absence, les cils s'arrêtent de battre et dégènèrent.

Il existe un équilibre entre le nombre de cellules ciliées et le nombre de cellules caliciformes qui synthétisent le mucus. Cet équilibre, qui répond à un déterminisme encore mal

(1) Elève-assistant, (2) Professeur à l'Université de Liège, Service d'Histologie humaine.

(3) Professeur à l'Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques.

connu, est très aisément rompu par les multiples irritations auxquelles est soumise la muqueuse et qui provoquent une multiplication des cellules caliciformes suffisante pour modifier non seulement la quantité mais aussi la viscosité du mucus et rendre ainsi inefficace le mouvement ciliaire.

#### ULTRASTRUCTURE DU CIL

Le cil dérivé du centriole se présente comme une expansion cytoplasmique ayant une longueur d'environ sept microns et un diamètre de deux dixièmes de micron. Sur la base d'observations réalisées au microscope électronique à

transmission, il peut être divisé en quatre parties distinctes : le corpuscule basal ou cinétosome, les racines ciliaires, une zone de transition et la tige ciliaire.

1. Le corpuscule basal a la même structure microscopique que le centriole dont il dérive. Il est constitué de neuf triplets de microtubules périphériques formant la paroi d'une sorte de cylindre (fig. 1). Le microtubule le plus proche de l'axe du cylindre est désigné par la lettre A et les deux autres, plus externes, par les lettres B et C. La cohésion de cet édifice est réalisée par des ponts protéiques unissant les tubules A et C de deux triplets voisins ainsi que par neuf lames rayonnantes unissant chaque microtu-

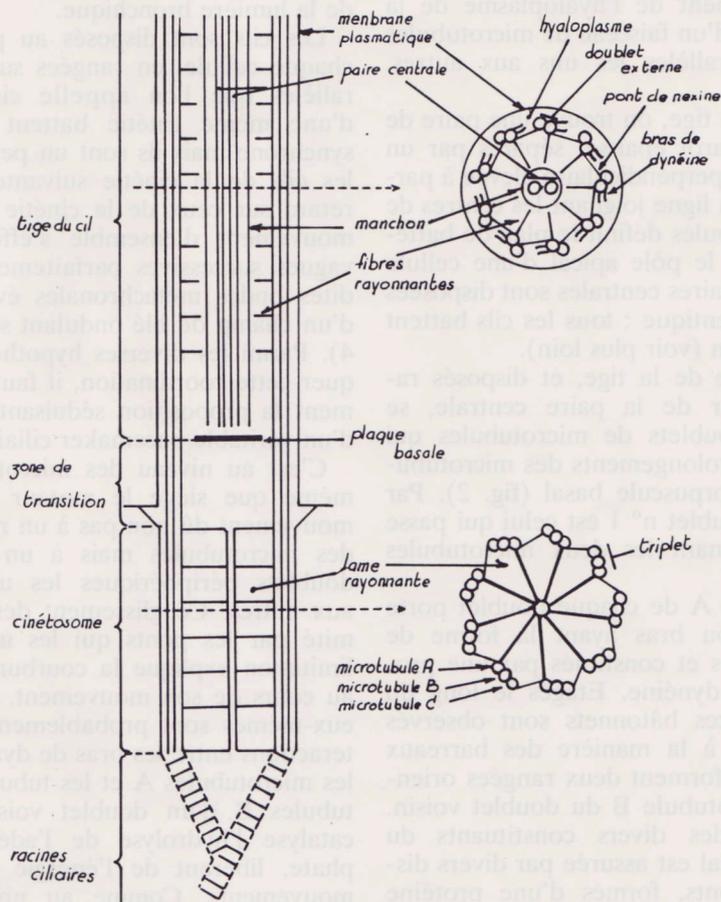


FIG. 1. La partie de gauche du schéma représente un cil en section longitudinale. Sur la partie de droite, sont illustrées des sections transversales au niveau du cinétosome et de la tige.

bule A à un axe tubulaire central. Ce corpuscule basal ou cinétosome est ancré dans le cytoplasme par une ou plusieurs fibres transversales qui pourraient jouer un rôle dans la coordination des mouvements ciliaires.

2. Les racines sont constituées de fibres présentant une striation transversale et qui semblent être en connexion avec le centrosome.

3. La zone de transition sépare le corpuscule basal de la tige. Un disque de matériel amorphe ou plaque basale limite la partie supérieure de ce segment.

4. La tige du cil est constituée d'une matrice, simple prolongement de l'hyaloplasme de la cellule, ainsi que d'un faisceau de microtubules rectilignes et parallèles les uns aux autres, riches en tubuline.

Au centre de la tige, on trouve une paire de microtubules à paroi épaisse, séparés par un mince espace. La perpendiculaire élevée à partir du centre de la ligne joignant les centres de ces deux microtubules définit le plan de battement du cil. Sur le pôle apical d'une cellule ciliée, toutes les paires centrales sont disposées d'une manière identique : tous les cils battent dans le même plan (voir plus loin).

A la périphérie de la tige, et disposés radiairement autour de la paire centrale, se trouvent neuf doublets de microtubules qui sont en fait les prolongements des microtubules A et B du corpuscule basal (fig. 2). Par convention, le doublet n° 1 est celui qui passe par la ligne joignant les deux microtubules centraux.

Le microtubule A de chaque doublet porte des expansions ou bras ayant la forme de bâtonnets incurvés et constitués par une protéine appelée la dynéine. Etagés le long du microtubule A, ces bâtonnets sont observés tous les 200 Å, à la manière des barreaux d'une échelle, et forment deux rangées orientées vers le microtubule B du doublet voisin.

La cohésion des divers constituants du complexe axonémal est assurée par divers dispositifs : des ponts, formés d'une protéine appelée nexine, et des fibres rayonnantes qui relient le microtubule A au manchon qui entoure la paire centrale.

#### LE MOUVEMENT CILIAIRE

La microcinématographie ultrarapide, appliquée à des cellules ciliées dont la fonction est maintenue *in vitro*, a permis de définir le mouvement ciliaire chez l'homme (fig. 3). Il s'agit d'un mouvement dit « en crochet » qui possède deux composantes. La première, rétrograde, implique un mouvement entièrement situé dans la phase inférieure fluide du film de mucus; la seconde, antérograde, est rapide et projette l'extrémité du cil dans la phase supérieure du mucus qui est ainsi mobilisé. C'est donc cette dernière composante qui aboutit à la mise en marche de « l'escalator muco-ciliaire » et contribue ainsi à l'épuration de la lumière bronchique.

Les cils sont disposés au pôle luminal de chaque cellule, en rangées successives et parallèles que l'on appelle cinéties. Les cils d'une même cinétie battent d'une manière synchronique mais ils sont un peu en avance sur les cils de la cinétie suivante et un peu en retard sur ceux de la cinétie précédente. Le mouvement d'ensemble s'effectue ainsi par vagues successives parfaitement séquentielles dites ondes métachronales évoquant l'aspect d'un champ de blé ondulant sous le vent (fig. 4). Parmi les diverses hypothèses pour expliquer cette coordination, il faut retenir notamment la proposition séduisante de l'existence d'un véritable pacemaker ciliaire.

C'est au niveau des microtubules de l'axe même que siège le moteur responsable du mouvement dû non pas à un raccourcissement des microtubules mais à un glissement des doublets périphériques les uns par rapport aux autres. Ce glissement des tubules est limité par les ponts qui les unissent et cette limitation explique la courbure de l'axonème au cours de son mouvement. Ces glissements eux-mêmes sont probablement dus à des interactions entre les bras de dynéine portés par les microtubules A et les tubulines des microtubules B d'un doublet voisin. La dynéine catalyse l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate, libérant de l'énergie transformée en mouvements. Comme au niveau des fibres musculaires, on trouve dans l'hyaloplasme ciliaire une kinase qui permet de reconstituer rapidement l'adénosine triphosphate à partir

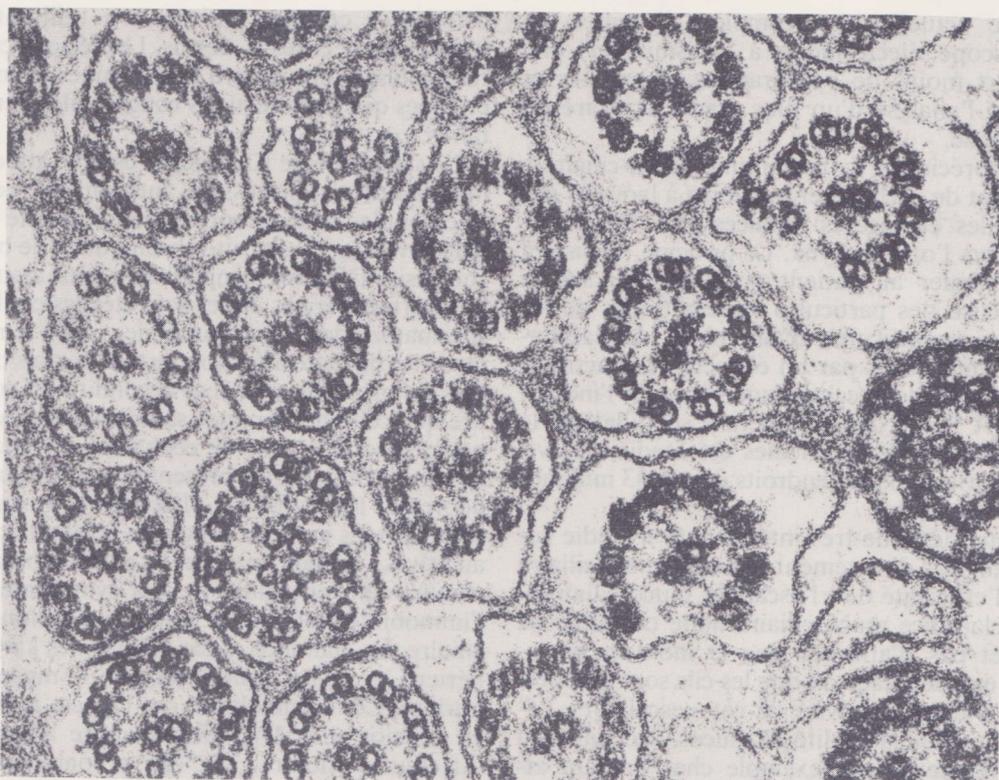


FIG. 2. Aspect au microscope électronique à transmission de tiges de cils en section transversale. On observe bien la paire de microtubules centraux ainsi que les neuf doublets périphériques.

de deux molécules d'adénosine biphosphate. L'activité ATPasique de la dynéine requiert comme cofacteurs du magnésium et du calcium.

Les mécanismes du mouvement ciliaire présentent donc certaines analogies avec la contraction musculaire. En effet, ils mettent en jeu deux types de protéines principales (les tubulines et la dynéine à propriétés ATPasiques) et les mouvements s'effectuent par glissement, tout comme au niveau des fibres musculaires.

#### MÉTHODES D'INVESTIGATION DE LA FONCTION CILIAIRE

L'approche de la fonction ciliaire est multidisciplinaire. On peut distinguer les méthodes qui analysent la structure du cil et celles qui étudient plutôt sa fonction.

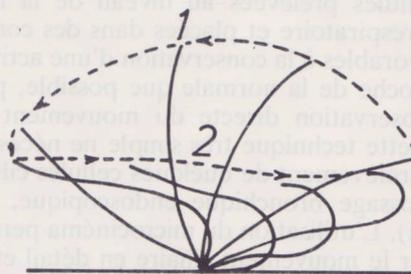


FIG. 3. Schéma du mouvement « en crochet » des cils de la muqueuse respiratoire.

La microscopie électronique à transmission a précisé la structure interne des cils. Son emploi en pathologie humaine permet de déceler diverses anomalies ultrastructurales, à mettre en relation avec un dysfonctionnement ciliaire. Le microscope électronique à balayage révèle l'aspect tridimensionnel de la surface ciliée et de l'extérieur des cils. Cette technique, trop peu

utilisée actuellement, complète l'examen au microscope électronique à transmission; elle requiert moins de préparations techniques et permet l'analyse d'un plus grand territoire de muqueuse.

L'appréciation de la clairance muco-ciliaire a pour but de rechercher la vitesse à laquelle des particules étrangères inhalées vont être drainées vers l'oro-pharynx. Le principe consiste à faire inhaler au patient ou à déposer sur sa muqueuse des particules variées (billes de latex, microparticules d'albumine, de saccharine...) marquées par un élément radioactif (le plus souvent du technétium 99 ou de l'indium 113). A l'aide d'une caméra à scintillation, le déplacement des particules est étudié : sa vitesse varie selon les endroits de 6 à 33 millimètres par minute.

Cette méthode très intéressante n'étudie cependant pas directement le mouvement ciliaire mais l'efficacité de « l'escalator muco-ciliaire ». Une clairance muco-ciliaire nulle ou faible ne permet pas d'affirmer que le mouvement ciliaire est inefficace ou que les cils sont immobiles. En effet, l'activité de cet « escalator » dépend aussi de la qualité du mucus. Si celui-ci est trop visqueux (par exemple chez l'enfant atteint de mucoviscidose), la clairance est nulle alors que le cil est normal.

L'étude au microscope interférentiel de quelques cellules prélevées au niveau de la muqueuse respiratoire et placées dans des conditions favorables à la conservation d'une activité aussi proche de la normale que possible, permet l'observation directe du mouvement ciliaire. Cette technique très simple ne nécessite que le prélèvement de quelques cellules ciliées (par brossage bronchique endoscopique, par exemple). L'utilisation du microcinéma permet d'étudier le mouvement ciliaire en détail et de déterminer la fréquence et la qualité des battements.

#### PATHOLOGIE CILIAIRE

Au cours des dernières années, soucieux de rechercher l'étiologie de certaines affections chroniques ou récidivantes, de nature infectieuse, des voies respiratoires inférieures et supérieures, un certain nombre de chercheurs se sont intéressés à l'étude de la fonction ci-

liaire chez certains patients, en utilisant les techniques décrites ci-dessus. Les lésions ciliaires acquises sont encore peu connues et moins étudiées que les affections congénitales héréditaires.

Le syndrome de Kartagener est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive dont la triade symptomatique est faite d'un situs inversus, de sinusite chronique et de bronchectasie. D'autres symptômes y sont associés. Les kartagénériens mâles sont stériles car leurs spermatozoïdes sont immobiles. Les femmes atteintes de cette affection restent parfois capables de procréer mais leur fécondité est moindre que celle des femmes saines. La moitié des patients se plaignent de céphalées chroniques, un tiers d'entre eux présentent un syndrome dépressif. Les capacités olfactives et gustatives sont limitées mais les fonctions vestibulaires et auditives restent intactes. Le dénominateur commun à l'ensemble de ces symptômes est l'immobilité ou à tout le moins une dysfonction ciliaire. La clairance muco-ciliaire des kartagénériens est quasi nulle alors que le mucus est normal. Cette immobilité des cils est à mettre en relation avec leur ultrastructure anormale. Afzelius a montré, sur des préparations de muqueuse respiratoire de ces patients, que les bras de dynéine, considérés comme étant le support de l'activité ATPasique, sont absents ou significativement moins nombreux.

A côté de ces kartagénériens typiques, un certain nombre d'adultes, qui ont présenté dès l'enfance des affections récidivantes des voies respiratoires et de la sphère oto-rhino-laryngologique, souffrent de stérilité sans qu'un situs inversus soit mis en évidence. L'étude isotopique de leur épuration muco-ciliaire a montré que leur clairance est presque nulle car leurs cils sont soit immobiles, soit animés de mouvements désordonnés inefficaces. L'étude ultrastructurale révèle une absence de bras de dynéine et parfois de fibres rayonnantes. On a donné à cette affection ciliaire pure à caractère familial le nom de « syndrome des cils immobiles ». Il est intéressant de signaler que ces patients comptent souvent dans leur consanguinité des kartagénériens. Pour Eliasson et coll., d'ailleurs, le syndrome des cils immobiles et le syndrome de Kartagener ne seraient qu'une seule et même affection due à l'absence congé-



FIG. 4. Image au microscope électronique à balayage des cils de la muqueuse bronchique.

nitale de dynéine. Cette hypothèse repose sur l'observation embryologique suivante : lors du développement embryonnaire, le sens de rotation des organes par rapport à l'axe céphalo-caudal serait déterminé par le battement orienté des cils au niveau de l'entoblaste primitif notamment. En l'absence de mouvements ciliaires efficaces, la rotation se ferait au hasard, tantôt à gauche et tantôt à droite. Ce fait pourrait expliquer que le situs inversus n'est observé que chez la moitié des patients présentant un syndrome des cils immobiles.

D'autres explications ont été proposées pour expliquer le syndrome de « dyskinésie ciliaire ». Très récemment, on a constaté chez certains de ces patients que les cils possédaient bien des bras de dynéine mais les fibres rayonnantes étaient absentes. Ces dernières structures sont donc indispensables, et en leur absence, le mouvement du cil est inefficace. Dans certains cas, les bras de dynéine sont présents mais la paire de microtubules centraux est absente et remplacée par un doublet périphérique réalisant ainsi un complexe axonémal de type huit

plus deux. Signalons également que des auteurs mexicains ont décrit le cas d'un enfant de 32 mois qui souffrirait d'un syndrome de Kartagener mais dont les cils seraient parfaitement normaux sur le plan ultrastructural.

De nombreuses autres anomalies ciliaires ont été décrites et il est vraisemblable que de nouvelles le seront dans le cadre du syndrome de dyskinésie ciliaire, anomalies qui conduisent soit à une immobilité ciliaire, soit à une inefficacité du mouvement. On estime aujourd'hui qu'un individu sur quinze mille serait atteint d'un tel syndrome à la suite d'un trouble héréditaire à transmission autosomique récessive. La déficience en différents gènes codant les deux cents protéines environ qui interviennent dans la constitution de l'axonème entraînerait ces altérations de la fonction ciliaire.

#### CONCLUSIONS

La recherche d'une dyskinésie ciliaire chez l'enfant qui présente des infections respiratoires récidivantes et caractérisées par une hyper-sécrétion bronchique est actuellement possible. Il suffit, au cours d'une bronchoscopie, de prélever un petit fragment de muqueuse bronchique. Il est vraisemblable que, comme chez l'adulte, la qualité des mouvements ciliaires est analogue au niveau des muqueuses nasale et bronchique. Si le fait peut être ultérieurement démontré, le diagnostic de dyskinésie ciliaire serait plus aisé encore.

Reste toutefois à mettre en œuvre les techniques appropriées pour étudier *in vitro* l'efficacité de « l'escalator muco-ciliaire », en fonction non seulement de la cinétique ciliaire mais aussi de la qualité du mucus du patient.

De telles recherches permettent d'espérer par ailleurs une évaluation objective de l'efficacité de thérapeutiques diverses, mises en œuvre actuellement chez les enfants qui présentent des infections respiratoires fréquentes (notamment les multiples « expectorants » et mucolytiques).

#### RÉSUMÉ

L'ultrastructure et le fonctionnement des cils de la muqueuse respiratoire sont actuellement mieux connus. Il est donc possible de diagnostiquer les dyskinésies ciliaires qui peuvent expliquer l'inefficacité de « l'escalator muco-ciliaire ».

#### BIBLIOGRAPHIE

- AFZELIUS, B. A. — A human syndrome caused by immotile cilia. *Science (N. Y.)*, 1976, **193**, 317.
- AFZELIUS, B. A., ELIASSON, R., JOHNSON, O., LINDHOLMER, C. — Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *J. Cell Biol.*, 1975, **66**, 225.
- AFZELIUS, B. A. — Electron Microscopy. Volume 2, 1980.
- BERKALOFF, A. — *Biologie et physiologie cellulaire, centrioles et dérivés centriolaires*. Collection Méthodes, Hermann, Paris, 1976.
- CAMNER, P., MOSSBERG, B., AFZELIUS, B. A. — Evidence for congenital nonfunctioning cilia in the tracheobronchial tract in two subjects. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1975, **112**, 807.
- CHEVANCE, L. G. — Mouvement ciliaire et immunologie des voies aériennes, in *Volume thérapeutique des Entre-tiens de Bichat*. Expansion scientifique française, Paris, 1978, 270-272.
- CHOPRA SAWTANTRA, K., TAPLIN, G. V., SIMMONS, D. H., ELAM, D. — Measurement of mucociliary transport velocity in the intact mucosa. *Chest*, 1977, **71**, 2.
- ELIASSON, R., MOSSBERG, B., CAMNER, P., AFZELIUS, B. A. — The immotile cilia syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 1.
- GRIMFELD, A., TOURNIER, G., JOUANNET, P., BISSON, J. P., SALOMON, J. L., ESCALIER, D., DAVID, G., GERBEAUX, J. — Maladie des cils immobiles chez l'enfant. Intérêt du microcinéma pour le diagnostic. Etude en microscopie électronique. A propos de six observations dont cinq situs inversus. *Rev. franç. Mal. resp.*, 1980, **8**, 55-56.
- PEDERSEN, H., MYGIND, N. — Absence of axonemal arms in nasal mucosa cilia in Kartagener's syndrome. *Nature (London)*, 1976, **262**, 494.
- PEDERSEN, H., REBBE, H. — Absence of arms in the axoneme of immotile human spermatozoa. *Biol. Reprod.*, 1975, **12**, 541.
- STURGESS, J. M., CHAO, J., WONG, J., ASPIN, M., TURNER, J. A. P. — Cilia with defective radial spokes. *New Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 53.

\*\*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à M. V. Castronovo, Service d'Histologie humaine, Rue de Pitteurs, 20, 4020 Liège.