

# Situs Inversus Totalis : Approche théorique de la pathogénie

Thèse n°84 de doctorat en médecine présentée le 14 mars 1983 à l'Université Lyon-Sud

## Résumé :

Entité anatomo-clinique, le situs inversus totalis est caractérisé par une inversion en miroir de la position des organes thoraco-abdominaux. Il apparaît chez moins de 1 pour 10000 sujets dans les pays occidentaux. Après une revue de la littérature, une analyse de séries françaises, une étude embryologique et génétique ainsi qu'une tentative de modélisation, le situs inversus totalis pourrait être décrit actuellement comme :

Une anomalie de l'orientation des viscères "mésodermiques" transmise sur le mode récessif autosomique, l'inversion totale n'apparaissant que pour environ 50% des sujets homozygotes. Les mécanismes probables sont discutés ainsi que la parenté avec les syndromes présentant des hétérotaxies.

## Mots clés :

Situs Inversus - Morphogénèse - Cils immobiles - Cardiopathie - Jumeaux.

## Questions - réponses :

### 1) Quelle est la définition actuelle de ce syndrome ?

Contrairement à ce que son nom indique le situs inversus totalis n'est pas une inversion totale des viscères. Seuls les viscères thoraco-abdominaux sont dans la position d'une image en miroir de la position normale.

Il n'y a pas eu de confirmation anatomo-pathologique mais on peut énoncer que l'axe céphalo-médullaire n'est pas inversé, les sujets restant droitiers dans plus de 85% des cas comme dans la population générale. Ils existent des cas où l'inversion n'est pas totale et n'atteint que les viscères abdominaux ou thoraciques, on parle alors de situs inversus ambiguus. incertus comme Ivemark en a décrit. Ces cas sont alors réellement des malformations rarement compatibles avec la vie.

### 2) Quelle vie mènent les porteurs d'un situs inversus totalis ?

Si les sujets survivent à la première enfance (époque de révélation des cardiopathies graves), ils mènent une vie tout à fait normale.

Toutefois environ 10% d'entr'eux présentent le syndrome des cils immobiles, Ce syndrome est caractérisé par un dysfonctionnement des épithéliums ciliés de l'arbre respiratoire et des anomalies des spermatozoïdes. L'évolution dans le temps de ce syndrome fait apparaître le syndrome de Kartagener ( triade - situs inversus + bronchectasies + rhinites - ).

### 3) Est-ce un syndrome d'origine tératogène ou héréditaire ?

Cette anomalie de positionnement en miroir des viscères est très probablement héréditaire, la transmission étant du type récessif autosomique.

Mais curieusement seuls près de la moitié des sujets homozygotes présentent l'inversion viscérale "totale".

Ce type de phénomène semble exister pour la transmission de la préférence manuelle. En effet, 46% des enfants de couples de gauchers sont droitiers.

Pour info : La thèse originale çà après a été numérisée sans reconnaissance des caractères. Nous espérons prochainement reproduire le texte original en mode texte.

2007 05 05

**UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-SUD**

---

**Année 1983 N°**

**SITUS INVERSUS TOTALIS**  
**APPROCHE THÉORIQUE DE LA PATHOGÉNIE**

**THÈSE**

**présentée**

**à l'Université Claude BERNARD - LYON I**  
**et soutenue publiquement le 14 Mars 1983**  
**pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**par**

**Michel SCRIBAN**

**né le 29 Avril 1953**  
**à Valenciennes (Nord)**

## THESE DE MEDECINE LYON 1983 NUMERO 84

## SITUS INVERSUS TOTALIS

## Approche théorique de la pathogénie

## ERRATA

- page 10            Gruber [in 85]...
- "NAISSANCE DE LA CLINIQUE" [(PUF) PAGE 166 &...]
- 20            en 1980 : 1272 (et non 127) malformés
- 29            Les CROCHETS indiquent un ensemble, dans le...
- 30            Le syndrome de transposition corrigée des gros vaisseaux qui est décrit est en fait du type anatomique (5' ligne du tableau de la page 29). Dans son appellation habituelle, on parle de transposition corrigée (physiologiquement) qui est [I.D.D] selon la classification des VAN PRAGH.
- 46            Rappel : [48,112,113] (voir aussi page 128)
- 47            L'adjectif blastoporique employé dans la gastrulation de l'embryon humain est abusif mais il signifie l'homologie entre le blastopore et la ligne primitive (page 66 [in 48]).
- 69            [90] (et non 55)...[110] (et non 157).
- 81            [48] (et non 141)
- 85            [147] (et non 124)
- 86            Enfin, comme nous l'avons REMARQUE dans la série...
- 96            (VIIe livre de LANDSEUCHE partie 5)... traduction ?.

As an anatomo-clinical entity, the SITUS INVERSUS TOTALIS is characterised by a mirror image transposition of the thoracic and abdominal organs. It appears in less than one among 10.000 subjects in occidental countries. After a review of the litterature followed by an analysis of some French series, an embryological and genetic study as well as an attempt at a model, the situs inversus totalis could be described at present as : an anomaly of the position of "mesodermic" viscera transmitted on the autosomal recessive inheritance, a total transposition appearing in only about 50% homozygous cases. The probable mechanisms along with their relationships with syndromes offering heterotaxia are also discussed here.

KEYWORDS : SITUS INVERSUS  
MORPHOGENESIS  
IMMOTILE CILIA  
TWINS-MIRROR

## **SITUS INVERSUS TOTALIS**

### **Abstract :**

As an anatomo-clinical entity, the SITUS INVERSUS TOTALIS is characterised by a mirror image transposition of the thoracic and abdominal organs. It appears in less than one among 10.000 subjects in occidental countries. After a review of the litterature followed by an analysis of some French series, an embryological and genetic study as well as an attempt at a model, the situs inversus totalis could be described at present as : an anomaly of the position of "mesodermic" viscera transmitted on the autosomal recessive inheritance, a total transposition appearing in only about 50% homozygous cases. The probable mechanisms along their relationships with syndromes offering heterotaxia are also discussed here.

### **Keywords :**

SITUS INVERSUS - MORPHOGENESIS - IMMOTILE CILIA - TWINS-MIRROR

Presented by:

Michel SCRIBAN m.d. Lyon Medical University March 1983.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

---

Administrateur Provisoire : Mr le Professeur DUPUY C.

Administrateurs Provisoires Adjointes : Mr le Professeur MORNEX R.  
Mr le Professeur CHANAL J.

Secrétaire Général : Mr MARIANI F.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

---

	-Grange Blanche	: Directeur : Mr le Professeur ZECH
	-Alexis Carrel	: Directeur : Mr le Professeur MORNEX
Médecine	-Lyon Sud	: Directeur : Mr le Professeur NORMAND
	-Lyon Nord	: Directeur : Mme le Professeur PINET
Biologie Humaine		: Directeur : Mr le Professeur REVILLARD
Techniques de Réadaptation		: Directeur : Mr le Professeur EYSSETTE
Sciences Pharmaceutiques		: Directeur : Mr le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques		: Directeur : Mr le Professeur LABE
Institut Régional d'Éducation Physique et Sportive		: Directeur : Mr MILLON
Mathématiques		: Directeur : Mr REDON
Physique		: Directeur : Mr le Professeur DELMAU
Chimie et Biochimie		: Directeur : Mme VARAGNAT (Maitre Assistant)
Sciences de la Nature		: Directeur : Mr le Professeur ELMI
Sciences Physiologiques		: Directeur : Mle le Professeur WORBE
I. U. T. N° 1		: Directeur : Mr le Professeur VILLE
I. U. T. N°2		: Directeur : Mr MICHEL
Observatoire		: Directeur : Mr MONNET (Astronome adjoint)
Physique Nucléaire		: Directeur : Mr le Professeur ELBAZ
Mécanique		: Directeur : Mr le Professeur BATAILLE

## U. E. R. FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert	Clinique Neurologique
ARCHIMBAUD J. Pierre	Clinique Urologique
BRAILLON Georges	Clinique Chirurgicale
CHARVET Frédéric	Gynécologie Obstétrique
COLOMB Daniel	Dermatologie
DEJOUR Henri	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie
FAVRE GILLY Jean	Hématologie Clinique
GILLY Robert	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du 1er âge
GUINET Paul	Clinique Endocrinologique
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD PLATET Roger	Chirurgie Générale
LOUISOT Pierre	Biochimie Médicale et Générale
MAYER Marcel	Clinique Carcinologique
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
MORET Robert	Biophysique
NORMAND Jean	Cardiologie
PERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
PINET Edouard	Electro-Radiologie
ROBERT Jacques	Génétique Médicale
SAUBIER Eugène	Clinique Chirurgicale C
SITE Jean	Mathématiques, Statistiques, Informatique
TERMET Hubert	Clinique de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
TOLOT François	Médecine du Travail

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BOUVIER Maurice	Rhumatologie
CROISILLE Marc	Electro-Radiologie
DESCOS Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean Paul	O. R. L.
JOUVENCEAUX André	Immunologie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologie
THOULON Jean Marie	Gynécologie Obstétrique
TRILLET Marc	Neurologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs BANSSILLON Vincent	Anesthésiologie
BERTRAND Jean Louis	Maladies Infectieuses
DAVID Michel	Pédiatrie
DUCLAUX Roland	Physiologie
FLANDROIS Jean Pierre	Bactériologie, Virologie
FREIDEL Maurice	Stomatologie
GERARD Jean Pierre	Radiologie
GRANGE Jean	Ophthalmologie
JEANNEROD Marc	Médecine et Chirurgie Expérimentale et comparées
LERAT Jean Luc	Orthopédie Traumatologie
RICHARD Michel	Biochimie
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TOURAINÉ Jean Louis	Néphrologie
DE VILLARD Régis	Pédo-Psychiatrie



**EXAMINATEURS DE LA THESE :**

**Président : Monsieur le Professeur J.M. ROBERT**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur P. DUBOIS**  
**Monsieur le Docteur G. CHAMPSAUR, Maître de Conférences Agrégé**  
**Monsieur le Docteur J.F. CORDIER, Maître de Conférences Agrégé**

A mes parents

A mon grand-père

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT,

qui nous a confié ce sujet bien mystérieux et qui nous a transmis par son enseignement sa passion pour les secrets de l'Epigénèse. Nous le remercions d'avoir été l'initiateur de cette exploration insolite, qui nous a ouvert des horizons inattendus.

A nos juges

Monsieur le Professeur P. DUBOIS,

qui par son enseignement, nous a introduit dans la connaissance de l'embryologie. Nous le remercions de nous avoir fait l'honneur de siéger à notre jury et nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Dr. G. CHAMPSAUR, Maître de conférences agrégé,

Nous le remercions de nous avoir consacré une part de son précieux temps pour nous confier et nous expliquer les dossiers de patients qu'il a opérés. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il a réservé à notre travail.

Monsieur le Dr. J.F. CORDIER, Maître de conférences agrégé,

qui s'est intéressé à notre travail et qui a bien voulu faire partie de notre jury.

En témoignage de notre sincère gratitude.

A l'équipe de l'Institut Européen des Génomutations

dont chaque membre, par son dynamisme et sa disponibilité, nous a apporté les informations et matériaux nécessaires à ce travail.

A René THOM,

nous le remercions de nous avoir offert la primeur de ses réflexions sur ce sujet "qui est de nature à éclairer considérablement les mécanismes mis en jeu dans l'épigénèse".

Au "CONCOURS MEDICAL" et aux médecins qui ont répondu à la brève enquête.

A Bernard MATRAY,  
Catherine et Michel FRACHON,  
Véronique et Marc RONZIERE,  
Claudy GOUGE

pour le soutien, l'attention et les conseils qu'ils nous ont apportés dans la morphogénèse de ce texte.

LE MEDECIN MALGRE LUI - MOLIERE - Acte II Scène IV

SGANARELLE. - Or, ces vapeurs dont je vous parle, venant à passer du côté gauche où est le foie, au côté droit où est le coeur, il se trouve que le poumon, que nous appelons en latin armyan, ayant communication avec le cerveau, que nous nommons en grec nasmus, par le moyen de la veine cave, que nous appelons en hébreu cubile, rencontre en son chemin lesdites vapeurs qui remplissent les ventricules de l'omoplate ; et parce que lesdites vapeurs... comprenez bien ce raisonnement, je vous prie ; et parce que lesdites vapeurs ont une certaine malignité... Ecoutez bien ceci, je vous conjure.

GERONTE. - Oui.

SGANARELLE. - Ont une certaine malignité qui est causée... Soyez attentif, s'il vous plait.

GERONTE. - Je le suis.

SGANARELLE. - Qui est causée par l'âcreté des humeurs engendrées dans la concavité du diaphragme, il arrive que ces vapeurs... Ossabandus, nequeis, nequer, potarium, quipsa milus. Voilà justement ce qui fait que votre fille est muette.

JACQUELINE. - Ah que ça est bian dit, notte homme !

LUCAS. - Que n'ai-je la langue aussi bian pendue!

GERONTE. - On ne peut pas mieux raisonner, sans doute. Il n'y a qu'une seule chose qui m'a choqué : c'est l'endroit du foie et du coeur. Il me semble que vous les placez autrement qu'ils ne sont ; que le coeur est du côté gauche, et le foie du côté droit.

SGANARELLE. - Oui ; cela était autrefois ainsi : mais nous avons changé tout cela, et nous faisons maintenant la médecine d'une méthode toute nouvelle.

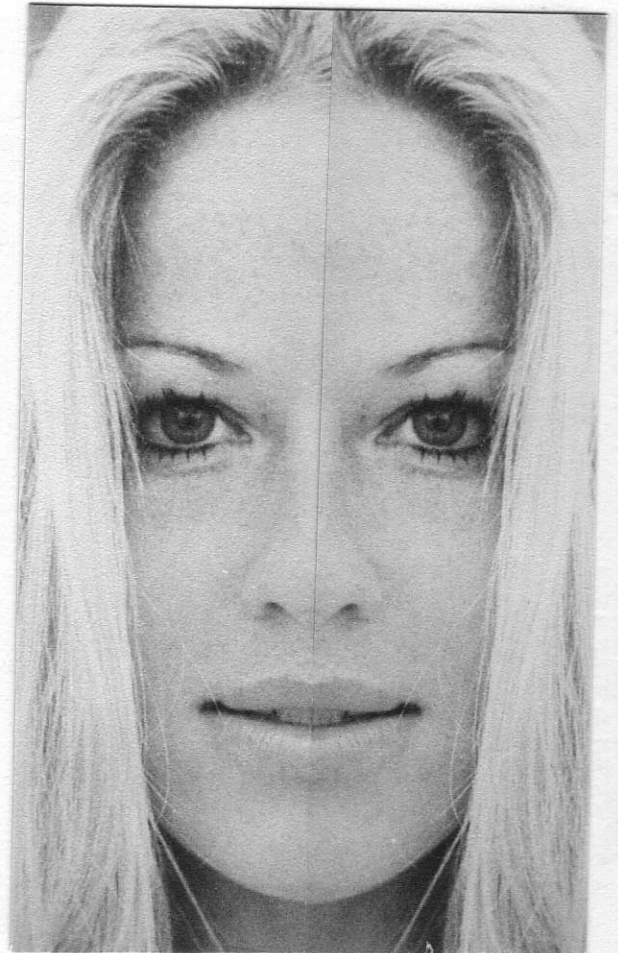
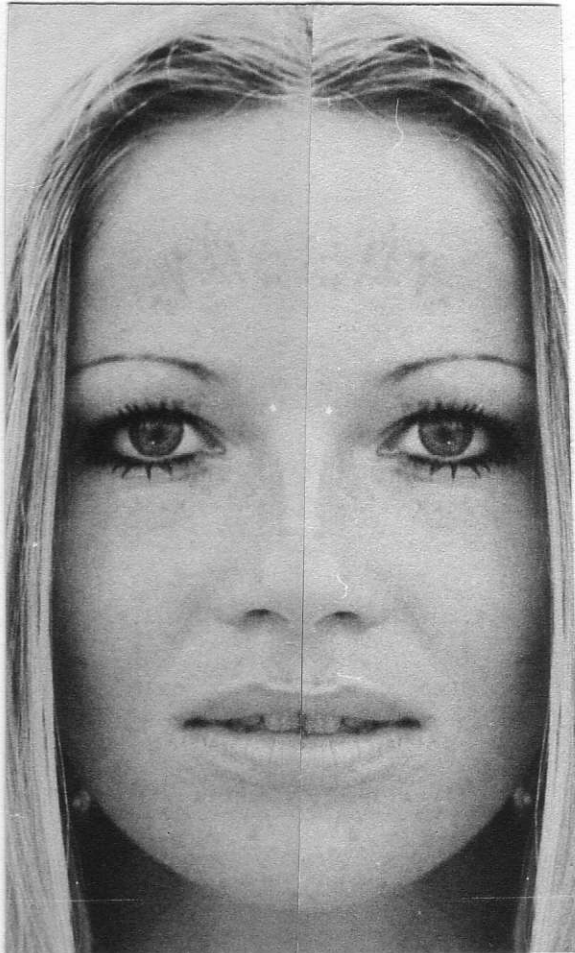
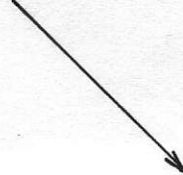
## PLAN

<b>PREAMBULE</b>		<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b>		<b>5</b>
<b>AVANT PROPOS : Définitions.</b>		<b>6</b>
<b>I :</b>	<b>PREMIERE PARTIE</b>	
	<b>Revue de la littérature et des dossiers Rhône-Alpes :</b>	
<b>I-A :</b>	<b>HISTORIQUE</b>	<b>8</b>
<b>I-B :</b>	<b>CLINIQUE :</b>	
	Diagnostic clinique	13
	Le cerveau	14
	Paraclinique	16
<b>I-C :</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE :</b>	
	Littérature	17
	Institut Européen des Génomutations	19
	Enquête du "CONCOURS MEDICAL"	21
<b>I-D :</b>	<b>PATHOLOGIE :</b>	
	Généralités	24
	Cardiopathies	26
	Cils immobiles (syndrome de Kartagener)	33
	Jumeaux en miroir	36
<b>I-E :</b>	<b>GENETIQUE :</b>	<b>38</b>
<b>I-F :</b>	<b>TERATOLOGIE, EXPERIMENTATION</b>	<b>41</b>
	La souris iv-iv	42
<b>I-G :</b>	<b>RESUME</b>	<b>44</b>

<b>II :</b>	<b>DEUXIEME PARTIE : Morphogénèse pathologique</b>	
<b>II-A :</b>	<b>EMBRYOLOGIE</b>	<b>46</b>
<b>II-B :</b>	<b>PHYLOGENESE (Asymétries dans la nature)</b>	<b>52</b>
<b>II-C :</b>	<b>MODELISATION</b>	<b>63</b>
<b>III :</b>	<b>TROISIEME PARTIE : Hypothèses personnelles</b>	
<b>III-A :</b>	<b>GENETIQUE ET TRANSMISSION</b>	<b>75</b>
<b>III-B :</b>	<b>SITUS INVERSUS TOTALIS ET SYNDROMES APPARENTES</b>	<b>77</b>
<b>III-C :</b>	<b>LES MECANISMES DE L'EPIGENESE DU SITUS</b>	<b>79</b>
	 <b>Conséquences pratiques des hypothèses actuelles</b>	 <b>86</b>
	  <b>CONCLUSIONS</b>	  <b>88</b>
	  <b>ANNEXE :</b>	
	<b>Le livre de KUCHENMEISTER (1883)</b>	<b>91</b>
	  <b>BIBLIOGRAPHIE</b>	  <b>102</b>

Situs inversus totalis

Approche théorique de la pathogénie.





- PREAMBULE -

Sur les photos, nous avons fait un montage de telle façon que les moitiés droite et gauche du visage soient rigoureusement symétriques. On est frappé d'emblée par leurs caractères inhabituels.

Et pourtant "grossièrement" les êtres sont symétriques : deux yeux, un nez avec deux narines... les éléments gauches étant l'image en miroir des éléments droits, la partie droite d'un élément impair étant symétrique de sa partie gauche.

Mais si l'on affine l'observation, l'être humain comme la plupart des êtres vivants, se révèle asymétrique. Il est droitier le plus souvent ; son cœur, s'il a deux oreillettes et deux ventricules, est, en fait, anatomiquement et fonctionnellement asymétrique et il n'a qu'un foie....

La morphologie normale est appelée "situs solitus", expression latine qui signifie "situation habituelle".

Parfois cette situation d'asymétrie droite-gauche s'inverse totalement tout en restant complètement compatible avec la vie : C'est le SITUS INVERSUS TOTALIS, sujet de cette monographie.

## INTRODUCTION

Le SITUS INVERSUS TOTALIS est une inversion viscérale totale. Elle intéresse essentiellement les viscères thoraco-abdominaux : le coeur et la rate se trouvent à droite, le foie et le caecum se trouvent à gauche. Ces anomalies de position n'entraînent pas, dans la plupart des cas, de malformations, l'image d'un individu ayant cette conformation étant simplement l'image dans un miroir de la forme habituelle.

En avant propos, pour éviter toute ambiguïté, nous avons rassemblé les définitions des situs et des syndromes dans lesquels apparaissent des anomalies de position des organes.

I : La première partie est consacrée au recensement de la littérature et d'informations recueillies dans la région Rhône-Alpes. Pour des raisons de clarté, nous l'avons classée ainsi : A- Historique, B- Clinique, C- Epidémiologie, D- Pathologie, E- Génétique, F- Tératologie et expérimentation.

II : Pour essayer de comprendre le situs inversus dans son apparition, sa formation et sa transmission éventuelle, trois disciplines ont été choisies :

- L'analyse de l'embryogénèse
- Un survol de la nature en s'attardant aux variations de l'asymétrie.
- La proposition d'une voie théorique nouvelle, la topologie et la théorie des catastrophes où l'on s'efforce de modéliser ce phénomène difficile à appréhender.

III : Avant de conclure, une synthèse des connaissances actuelles rassemblera les hypothèses concernant : la génétique du situs inversus, sa parenté possible avec d'autres syndromes (comme le syndrome de Kartagener ou celui d'IVemark), ainsi que ses mécanismes probables de mise en place.

**Avant-propos : DEFINITIONS****Situs incertus :**

Variété partielle d'inversion viscérale dans laquelle certains organes sont inversés tandis que d'autres sont à leurs places habituelles et que d'autres enfin occupent une position médiane.

**Situs inversus viscerum [52] :**

Ensemble qui inclut les situs inversus totalis, partialis, intestinalis mais qui exclue la dextrocardie isolée.

**Situs sagittalis (symétricus, ambiguus) :**

Variété partielle d'inversion viscérale dans laquelle le foie et le coeur occupent une position médiane, les poumons sont symétriques avec trois lobes chacun et la rate absente (asplenia syndrome).

**Hétérotaxie :**

Nom donné par I.G Saint Hilaire dans sa classification des anomalies du développement à l'inversion viscérale totale ou partielle "ne mettant aucun obstacle à l'accomplissement d'aucune fonction".

Voici des définitions de syndrome où l'on rencontre des hétérotaxies.

**Syndrome d'Ivemark (asplenia syndrome) :**

Ensemble de malformations congénitales comportant 1' des anomalies cardiaques complexes, associant le plus souvent : ventricule unique ou coeur biloculaire, transposition des gros vaisseaux, sténose pulmonaire, retours veineux anormaux, levocardie ; 2' un situs incertus (poumons à 3 lobes chacun, estomac à droite, foie et caecum médians) ; 3' une absence de rate. Il se présente en clinique comme une maladie bleue très rapidement mortelle.

Le POLYSLENIA SYNDROME où il y a plusieurs rates, à lui, tendance à la symétrie du côté gauche ainsi les deux poumons ont deux lobes et l'atrium droit ressemble à l'atrium gauche.

Syndrome de Kartagener (ou de Zieve) :

Syndrome rare caractérisé par la triade : inversion viscérale totale, polypose nasale avec infection chronique du rhinopharynx et dilatation des bronches (bronchectasies).

Syndrome des cils immobiles (immotile cilia) :

Appelé parfois syndrome du dysfonctionnement ciliaire [56], ce syndrome englobe le syndrome de Kartagener car dans 50% des cas outre les troubles de la mobilité ciliaire qui explique la clinique (rhinite, bronchectasie, stérilité,...), il existe un situs inversus totalis.

Dextrocardies :

1) isolées sans inversion des cavités cardiaques (dextro-rotation), les cavités droites veineuses restant à droite, mais se plaçant en arrière des cavités gauches artérielles.

2) isolées ou non avec inversion des cavités selon une image en miroir, les cavités "droites" étant situées à gauche et en avant des cavités "gauches".

Jumeaux en miroir (twins mirror) :

Un jumeau présente un situs inversus totalis ; il est donc l'image dans un miroir de l'autre.

- Pourquoi ces définitions ? :

Quand on lit les articles concernant le situs inversus, on remarque tout de suite une confusion dans les termes. L'adjectif "totalis" doit être réservé à la forme globale et "partialis" à la forme partielle. La dextrocardie est typiquement un situs inversus partialis du coeur et ne doit pas être confondue avec la dextrorotation ou la dextroposition. La lévocardie est considérée comme la "dextrocardie" du sujet ayant un situs inversus totalis, c'est à dire que seul le coeur a gardé sa position habituelle (il est très souvent malformé).

L'exclusion de la dextrocardie dans le situs inversus viscerum est discutable car jusqu'à preuve du contraire le coeur est un viscère.

Parfois un article [36, 38] est titré "dextrocardie avec situs inversus", il paraît préférable de parler de situs inversus totalis.

**PREMIERE PARTIE**

## I-A : HISTORIQUE

La description la plus ancienne connue dans la littérature est celle de l'inversion des viscères chez l'animal faite par Aristote [384-322 av JC, 14].

Dans De La Génération Des Animaux, dans le chapitre qui traite des monstruosité, il écrit ceci "...Changements et malformations peuvent d'ailleurs aussi bien atteindre les parties internes : certaines font défaites ou sont tronquées ou sont en surnombre ou ne sont pas à leur place..."

"...Il s'est déjà trouvé des organes qui n'étaient pas à leur place, le foie à gauche, la rate à droite. Et ces anomalies, nous l'avons dits, ont été observées chez des animaux qui avaient cependant atteint leur complet développement..."

"... de plus il se produit encore dans la place des organes des changements qui sont dûs à des modifications dans la direction des mouvements ou dans la répartition de la matière..."

Plus loin, il fait allusion aux causes possibles de ces monstruosité. Il les attribue avant tout à la multiparité, pensant que les embryons se gênent mutuellement dans leur développement. Chez la femme, à la différence des animaux, le phénomène est donc plus rare. Aristote signale que des femmes en Egypte, qui ont souvent des jumeaux, donnent naissance souvent aussi à des monstres.

Dans l'Histoire Des Animaux au livre I XV, il écrit que chez l'homme : "...la droite et la gauche sont à peu près semblables par leurs parties et identiques en tout, sauf que le côté gauche est plus faible que le côté droit..." ; plus loin au chapitre XVII " ...sous le diaphragme sont situés à droite le foie, à gauche la rate, et il en est ainsi chez tous les animaux qui possèdent ces organes naturellement et ne présentent pas de monstruosité. Car on a déjà constaté l'inversion de ces organes chez certains quadrupèdes."

Il faut attendre le 17 ième siècle pour trouver les premières autopsies d'un situs inversus et, comme le remarque Küchermeister, seuls les organes abdominaux sont alors reconnus comme inversés. (voir annexe). Le premier cas reconnu explicitement comme totalis (avec les inversions des ventricules cardiaques et de la veine azygos) est un blessé admis à l'hôpital BEATISSIMAE VIRGINIS

CONSOLATIONIS, à Rome le 17.12.1643 et mort le lendemain. L'observation a été faite par Marcellus Leccius connu aussi sous le nom de Petrus Servius et rapporté par Panarola.

Les deux premiers cas reconnus comme tels de leur vivant sont signalés par Küchenmeister qui cite Riolan Johann :

En 1649 Riolan Johann écrit dans ("opuscul anat nova" London in Animadversiones in theatr. anatom. Bauhini, p 287)

" Itidem, rarum est, sed non lethale, si cor feriat latus pectoris dextrum et situm mutet. Id visum in quadragenario, qui nunc ad hoc tempus vixit et hoc vide in Regina, matre Regis Ludovici XIII".

Le quadragénaire dont il parle serait un aristocrate breton, observé également par Bedeau, médecin à Nantes, en 1648. Il a fait l'objet d'une publication trente ans plus tard ("Apud Aremoricos, in Boneti sepulcret" lib III, sect XXXIV, Obs5, 4, p 1345 édité en 1679). Riolan évoque aussi un autre cas : celui de la Reine Marie de Médicis, mère de Louis XIII.

Toujours selon Küchenmeister, le premier cas dépisté par auscultation est Jean Baptiste Cosson, 20 ans, admis le 28.08.1824 à l'Hopital COCHIN dans le service de BERTIN (Dubled était l'interne). Cosson y est mort le 30 septembre avec le diagnostic "Transpositio totalis" (Archives générales de Médecine, 2' année, tome VI, 1824, Paris, p.573 et suiv. WG 23).

En 1883, Küchenmeister publie à Leipzig, "Die angeborene vollstandige seitliche Verlagerung der eingeweide des Menschen", avec en sous titre "(situs viscerum totalis lateralis rarior, solito inversus)". Plus de 360 pages où il développe l'historique, l'anatomie, l'étiologie, la symptomatologie et le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique, et enfin étudie les monstres doubles ou multiples. Dans l'annexe, nous reproduisons une traduction de son historique et de ses conclusions. Ces observations faites, il y a 100 ans sont toujours d'actualité notamment sur le plan anatomique, il avait notamment déjà repéré la non-inversion du cerveau et la pré-disposition aux complications cardiaques. Dans la note 9 de sa conclusion, on peut dire qu'il pressentait la différence entre le tératologique et le génétique. [84]

Nous reproduisons plus loin, au chapitre clinique (I-B), ses dessins anatomiques toujours d'actualité.

A la même époque, un médecin de Bologne, Martinotti, dans "Della traansposizione laterale die visceri", émet comme Lochte (1894) l'hypothèse dite "du monstre double" : l'un meurt laissant l'autre avec un situs inversus.

Gruber [95] en 1865 signale 65 cas humains et le cas d'un cheval comme le relate Schelenz en 1909 [132] dans sa contribution sur la connaissance du situs inversus partialis. Schelenz écrit que Küchenmeister avait pu rassembler 149 cas (152 d'après [84]) et lui-même arrive alors à 210. Il isole par contre 9 cas de situs inversus partialis qui s'ajoute au 13 cas connus de Lochte.

On ne trouve pas au 19 ième siècle d'étude sur l'incidence ou la transmission du situs inversus, mais, en 1897, Vehsemeyer publie en Allemagne une étude sur le rôle des rayons X dans la genèse des dextrocardies et malformations sur le rat.[in 172].

En embryologie, c'est au début de ce siècle que foisonnent études sur les causes de la latéralisation des organes et expérimentations animales.

Spemann et Presler (1906-1911) font séparément des recherches sur Bombinator Ignéus au stadé neurula. Ils inversent la gouttière neurale et le toit de l'intestin primitif, observant alors souvent des inversions viscérales.

Spemann et Falkenberg font, sur le triton, des études que nous développeront plus loin [139].

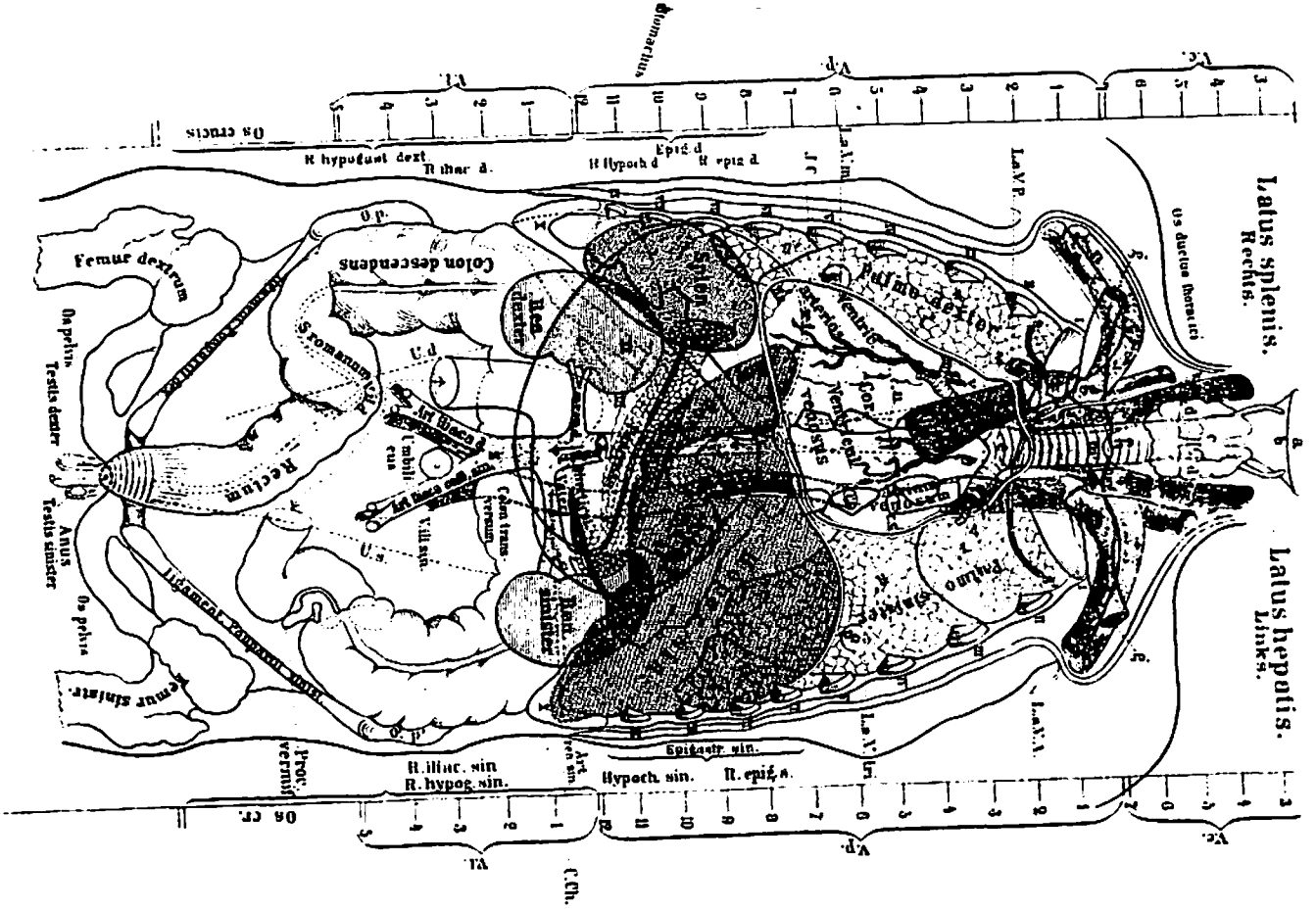
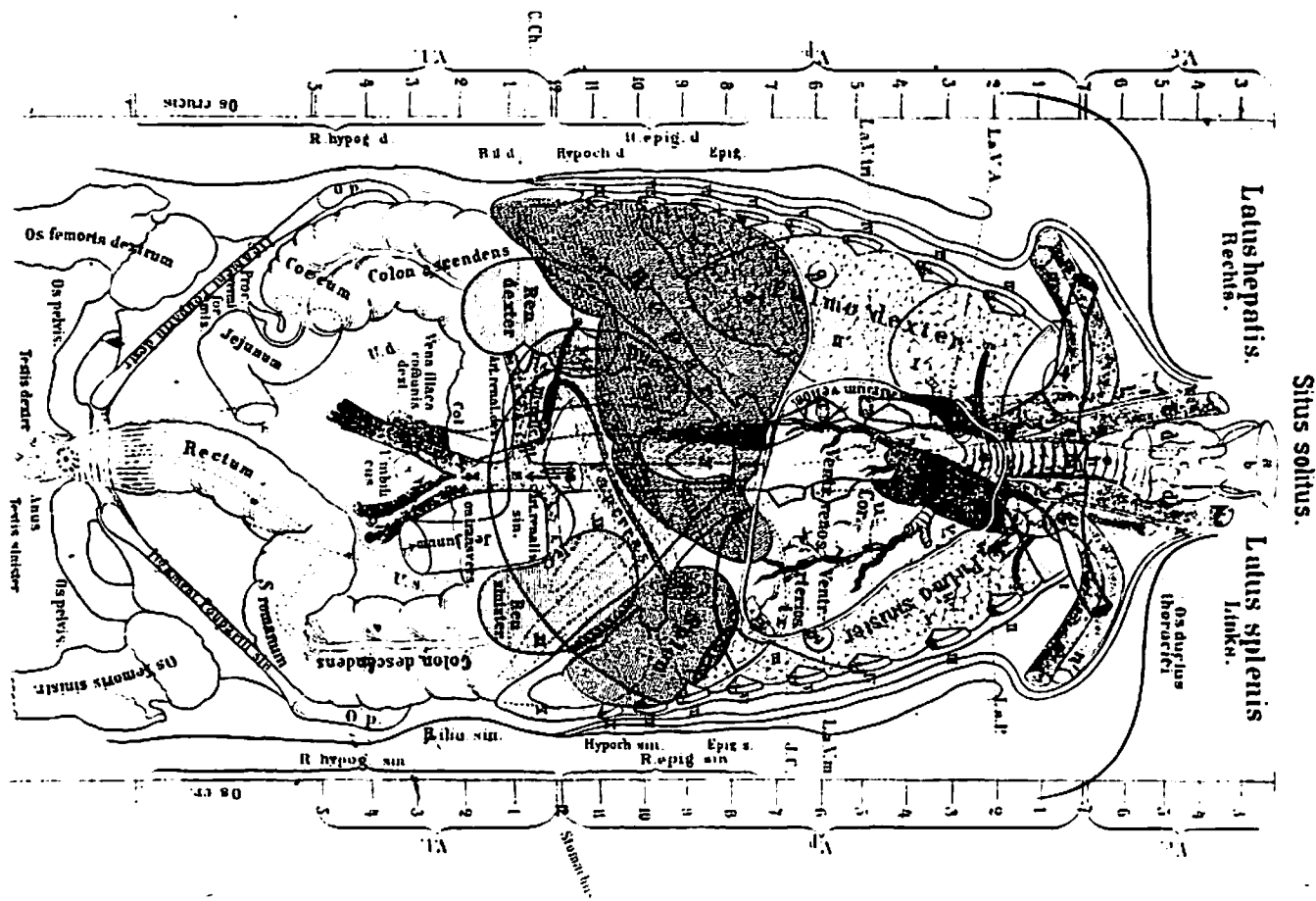
Stockard (1921) étudie la vitesse de croissance des organes en faisant varier la température et Newman (1916,1925,1928)[in 172] en refroidissant les oeufs de Pitiria Miniata, obtient des images en miroir.

Pour le cas de l'Homme, on peut donc constater que la notion de situs inversus est relativement récente. En effet avant la radiologie, la clinique aurait pu suffire pour en faire le diagnostic. Est-ce la rareté de cette anomalie qui est la cause de ce retard ? Est-ce l'évolution de la prise de conscience du corps par l'homme qui ne progresse que petit à petit ?.

Comme l'explique Michel Foucault, dans "Naissance de la Clinique", il faut attendre le 19 ième siècle pour que commence à apparaître un discours, un regard clinique qui ressemble au nôtre.



"... très tard, ils (les médecins) se sont mis à toucher, à frapper, à écouter. Interdits moraux, enfin levés par les progrès des Lumières ?... l'écran moral, dont la nécessité est reconnue, va devenir médiation technique...". Le stéthoscope pourra alors naître...



- REPRODUIT DU LIVRE DE KUCHENMEISTER [184]

## I-B : CLINIQUE

Dans la littérature, il apparaît que, curieusement, le situs inversus totalis n'est mis en évidence que très tardivement après le naissance.

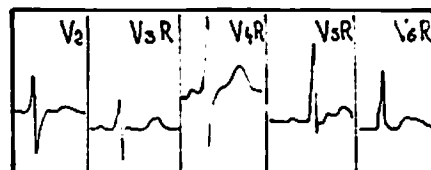
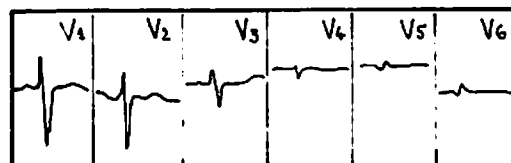
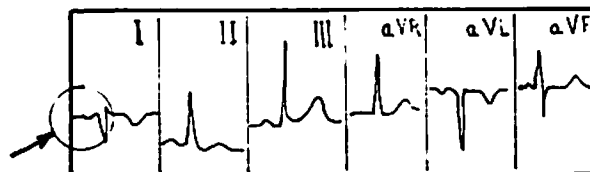
Pourtant, dès la naissance, par un examen clinique soigneux, l'anomalie peut être mise en évidence :

- Par l'examen cardiaque et abdominal confirmé par un cliché radiographique.

- Par l'examen, plus difficile, il est vrai, du cordon ombilical qui présente une torsion lévogyre.

L'examen cardiaque commence par la palpation du choc de pointe perçu à droite. L'auscultation est plus difficile chez l'enfant compte-tenu de la bonne propagation et normalement aucun souffle n'est mis en évidence.

A l'examen abdominal, la percussion retrouve la matité hépatique à droite et le tympanisme de l'espace de Traube à gauche (estomac). Sur le sujet debout, le testicule droit est plus bas que le gauche. [163].



♂ 20 ans

Voici un ECG caractéristique [75] avec un axe de QRS  $\theta +120^\circ$ ,

des ondes T négatives en D1 et aVL, un aspect rS de V1 à V6, un aspect RS en V4R et qR en V5R et V6R. Remarquer que l'onde p est négative en D1 ce qui traduit l'inversion auriculaire. Pour plus de commodité, il est conseillé [41] d'inverser les fils aux bras et aux jambes et pour les dérivations précordiales de les placer telles que V1=V2, V2=V1, puis V3R, V4R,... On retrouve alors sur le papier un aspect similaire à un ECG habituel.

Sur le plan fonctionnel, les sensations de l'individu sont normales mais de l'autre côté. Ainsi le patient qui a de l'angor ressent les douleurs à droite (irradiation dans le membre) [94]. De même les douleurs d'origine biliaire sont à gauche avec le signe de la bretelle. Curieusement les douleurs de l'appendicite serait selon Wood [172] localisées à droite !.

#### I-B-2 : Le cerveau est-il inversé ?

Déjà selon les travaux de Broca lui-même, la dissymétrie du cerveau humain est clairement connue : du moins chez les droitiers il existe un surdéveloppement du cortex au niveau temporal gauche particulièrement visible. Elle existe aussi à l'intérieur du cerveau dans les régions thalamiques postérieures, donc sous corticales, cette dissymétrie s'établit longtemps avant la naissance. [53]. Il existe peut-être une relation causale entre le taux de certaines hormones et la maturation asymétrique du cerveau. La testostérone est actuellement incriminée [44].

Sur le plan fonctionnel, cette asymétrie se manifeste par le caractère dominant de l'une des deux mains (handness).

En 1938, Cockayne trouve 7 gauchers sur 115 situs inversus totalis, comme le cite Uragoda qui en trouve 0/32 [46]. Les deux frères examinés par Lowenthal [97] sont droitiers comme les deux jumelles de Brandt [29]. Un seul des neufs cas de Wood est gaucher. Et l'homme qui s'est montré à l'émission "Incroyable mais Vrai" d'Antenne 2 est droitier.

A ce jour, il ne semble pas exister d'autopsie soignée de cerveau de situs inversus totalis, tout au plus Küchenmeister a-t-il étudié la forme de la boîte crânienne et du front. (fig en annexe)

Mais on peut conclure à la lumière des observations physiologiques que le cerveau n'est pas inversé.

### 13.20 INCROYABLE MAIS VRAI.

*C'est un curieux invité — au demeurant fort respectable — que Jacques Martin présentera aux fidèles amateurs d'Incroyable mais vrai» aujourd'hui. En effet, Bernard L. un habitant de S..... dans la banlieue lilloise, présente la particularité d'être «complètement bâti à l'envers»... Tous les organes internes qui se trouvent, chez le commun des mortels, dans l'hémisphère droit, par exemple le foie, se trouvent chez lui dans l'hémisphère gauche, et inversement, le cœur, la rate et tout ce qui d'habitude siège à gauche, a élu domicile dans la moitié droite de son individu. Cette «construction» pour le moins exceptionnelle n'empêche nullement M. L. d'exercer tout à fait normalement son métier de menuisier depuis onze ans à l'usine Peugeot de ..... Il n'est même pas gaucher !*

*37 ans, marié, père de trois enfants de facture tout à fait traditionnelle, Bernard L. avait écrit à Jacques Martin pour obtenir des places à «L'école des fons». A tout hasard, il avait signalé son «inversion totale» dont il a connaissance depuis l'âge de onze ans, lorsque la médecine scolaire avait alerté ses parents.*

*Seule conséquence pratique de son état pour M. L. : il porte en permanence sur lui indiquant ses particularités internes afin d'éviter toute surprise aux médecins au cas où il serait accidenté.*

- Coupure de journal : anecdotique mais caractéristique d'un patient porteur d'un situs inversus totalis.

### I-B-3 : - Diagnostic paraclinique -

Outre l'ECG et la radiographie simple, en 1980, Chandramouly et coll. [36] expose une méthode pour diagnostiquer le situs inversus totalis. Il propose pour la première fois l'association de deux méthodes non-invasives :

- analyse scintigraphique du coeur, du foie et de la rate.
- analyse échographique du foie et de la rate.

En scintigraphie, il étudie le devenir d'un embol de Technécium 99m à la Gamma Caméra, de la veine cave supérieure (après injection au pli du coude) au foie en passant par les poumons et le coeur.

L'analyse statique du foie et de la rate est faite 30' après.

En [73] et [157], on montre l'intérêt de l'échographie bi-dimensionnel dans l'étude des différents organes et vaisseaux notamment veineux.

### I-B-4 : - Autopsie -

L'autopsie, qui, historiquement, est à l'origine de la découverte du syndrome, reste toujours valable depuis l'apparition des méthodes de diagnostic non-invasives. Outre l'intérêt de vérification, elle permettra de faire les diagnostics différentielles comme le montre Ion et Tiberiu [77] dans une analyse fouillée de l'aspect du foie chez trois cas de situs inversus. Ils étudient notamment la veine porte et les artères hépatiques. Les branches de la veine porte dans le parenchyme sont bien généralement dans une disposition en miroir par rapport au foie normal. Les branches artérielles sont aussi globalement en miroir mais il existe des variations d'un foie examiné à un autre.

I-C :                    - EPIDEMIOLOGIE -

- Incidence dans la littérature -

Dans le tableau de la page suivante, sont regroupées les données qui apparaissent par les séries d'autopsies dès 1922-23. Les comparaisons sont toutefois difficile car les populations et les méthodes de dénombrements sont différentes, mais deux choses sont remarquables :

- Le taux relativement constant de 1/10000 dans les populations occidentales.
- L'augmentation de ce taux quand la population concernée habite une île (Japon, Sri Lanka).

- Le sexe -

Cockayne [40] dans sa propre série signale 32 hommes pour 27 femmes. Urugoda 28 hommes pour 14 femmes. Dans la compilation de Fonkalsrud 22 pour 15 ... Il est donc difficile de conclure même s'il apparaît une dominance masculine déjà signalée par Küchenmeister.

## - Taux du situs inversus totalis -

- Auteurs -	- année -	ref.num.-	Pays	- Population	- Nbre de cas -	taux estimé
Guenther	1910-22	172	USA	Hopital	10/347 000	1/35000
Guenther	1923	104	USA	Autopsie	3/22 000	1/7350
Leewald	1925	104		Autopsie		1/50000
Cleveland	1926	104	USA	Autopsie		1/10000
Rosler	1929	104	USA	Autopsie	3/22 042	1/7350
Adams Churchill	1937	82		Hopital	23/232 112	1/10000
Gould D M	1945	82	USA	Radio. sys.		1/11000
Torgersen	1946	153	Norvège	> 15 ans		1/10000
Mayo Rice	1949	104	USA	Hopital	76/1 551 047	1/20000
Mayo	1949	104	USA	Autopsie	3/ 19 287	1/6500
Churchill ED	1949	82	USA	Radio > 15 ans		1/10000
Lowe Mc Keown	1954	153	Birmingham	Adultes	13/95 362	1/7000
Kawabe S	1955	82	Japon	Radio	42/195 009	1/4600
Kimiko K	1972	82	Japon	Hiroshima	4/16 566	1/4100
	1972	82	Japon	Radio	46/211 575	1/4400
Uragoda	1973-75	153	Sri-Lanka	Hopital	31/110 603	1/3567
Uragoda	1973-75	153	Sri-Lanka	Radio. sys.	11/27 095	1/2500

(ces nombres totalisent aussi les syndromes de Kartagenen)



I-C-2 : Le situs inversus totalis et les malformations dans la région Rhône-Alpes.

Fondé à Lyon en 1978 par l'Union des Caisses centrales de Mutualité agricole, l'Institut Européen des Géno-mutations a intégré dans l'un de ses trois départements le Centre Régional d'Etude des Malformations.

Les buts de cet organisme sont :

- le dépistage très précoce des malformations de l'enfant, permettant un traitement efficace.
- l'étude clinique et épidémiologique de ces anomalies.
- la promotion de toute recherche expérimentale en ce domaine.
- l'information sous toutes ses formes des médecins, auxiliaires médicaux, et du public sur ces problèmes...

(extrait de l'article IV des statuts)

Ce centre est en liaison permanente avec un organisme international semblable (International clearing house for birth defects monitoring systems) qui centralise les informations en provenance de 13 pays ou régions. (Canada, Norvège, Brésil, Hongrie, région Rhône-Alpes France, Etats Unis, Suède, Israël, Tchécoslovaquie, Japon, Finlande, Angleterre, Irlande du nord).

Les départements de la région Rhône-Alpes sont : l'Ain, l'Ardèche, la Drôme, l'Isère, la Loire, le Rhône, la Savoie et la Haute Savoie.

Dans le tableau de la page suivante sont indiqués les situs inversus totalis avec ou sans malformations et les "dextrocardies". Le détail des dossiers se trouve au chapitre de l'analyse des cardiopathies.

Il est difficile d'évaluer une incidence du situs inversus totalis parce que seuls ceux qui sont malformés sont signalés.

Il est remarquable que ces derniers soient en fait très rares : ( 6/500 000 !).

## - Les situs inversus dans la région Rhône-Alpes -

année	Nbre total naissances	Nbre de malformés	- SITUS INVERSUS TOTALIS - DEXTROC.	
			- sans malf.	+ malform.
1976	67463	1917		1
1977	68837	1754	1	6
1978	69257	1169		3+inc.
1979	72107	1078	1	4
1980	75675	127	1	1+inc.
1981	76943	1100		1 2
1982	<75000>	<1000>		1
	<500282>	<9290>	3	6+(2inc)* 18

inc. = situs incertus.

\* = Il faut ajouter 2 cas de l'Hopital Cardiologique de Lyon.

Les dextrocardies sont décrites comme telles dans les dossiers envoyés à l'IEG, dans la plupart des cas le situs viscéro-atrial est solitus par les arguments de la position des organes thoraco-abdominaux.

## I-C-3 : ENQUETE SUR LE SITUS INVERSUS TOTALIS

LE CONCOURS MEDICAL nous a autorisé à faire paraître (numéro 6 du 5 février 1983) l'enquête suivante destinée essentiellement aux médecins praticiens. Sur les lecteurs des 55000 numéros du tirage, 24 médecins nous ont répondu et dans cette série, plus de 30 cas de situs inversus totalis ont pu être répertoriés ou localisés.

## Questionnaire :

Région d'exercice :

Nombre approximatif de patients EXAMINES :

Nombre de situs inversus TOTALIS :

POUR CHAQUE CAS :

Age, sexe :

Age de découverte :

Droitier ou gaucher :

Autre cas dans la famille :

Notion de consanguinité :

Pathologie éventuellement associée (pulmonaire, cardiaque, digestive, ORL...) :

La synthèse en tableau des réponses est à la page suivante.

Sur les 24 médecins qui ont répondu ; 10 sont médecins généralistes (mgene), 6 médecins du travail (mtra), 4 travaillent dans un centre de santé (csan) ou en médecine scolaire (msco).

L'analyse statistique est très difficile à faire compte-tenu du petit nombre de réponses mais les chiffres apportés par les Docteurs Cuignet et Meyroune qui sont chacun dans un centre de santé font penser que les taux d'incidence sont autour de 1/20000, 1/18000 avec respectivement 40.000 et 140.000 examens ou bilans radiologiques. Ce qui est un peu supérieur aux chiffres de la littérature mais proche des chiffres de Mayo-Rice [104].

	département	nom du médecin	type d'exercice	nbre. examinés	âge	sexe	main	cas dans la frat. consanguinité	âge de découverte (en = enfance)	clinique
1	02	LOUKAKIS	mgen		2	55	f		55	oligophrenie elephantiasis
2	02	idem				40	m		en	rx pulm
3	13	FELICIAN	mgen	15000	1	39	m d		22	DOB Rhino-pha. oligo-asthéro-spermie (1 fille)
4	17	BOURGET	mgen	1100	2	55	f d	n	18	fibrome
5	17	idem				55	m			
6	21	CABOURDIN	mgen		1	35	f d n n		10	dysgenesie gonadique
7	22	LENCAUCHEZ	csan		1					
8	30	BELOT	mgen	5000	1	33	m d n n		8	appendicite
9	31	CLAVIERIE	mped		1	59	m d	cousin-ger	12	abcès pulmonaires lobectomie azoospermie
10	34	TOURNON	mgen	2500	1	45	m d n l		7	
11	38	FABRE	mped		1	24	m		9	
12	42	DECOEUR	mgen	5000	1	25	f d		0	enceinte de 6 mois
13	57	CUIGNET	csan	40000	2					
14	59	BARBIER	mtra	2500	1	38	m d	n	9	bilan ORL et pneum non significatif
15	63	VERDE	mtra	3000	2	36	f d n n		4	Rhinite chronique toux surdité
16	63	idem				24	m d	n	19	a 7 frères et 2 soeurs normaux
17	68	ZETTEL	mgen		1	57	f d n n		50	
18	72	GUILLER	mtra		1	23	m d			
19	75	MEYROUNE	csan	140000	*					
20	76	SEYER	mtra		2	45	m d n n		20	Tuberculose
21	76	idem				35	m d n n		10	
22	77	COUART	mtra		1	40	f g	3		appendicite
23	78	CATINAT	mgen		1	55	f	n n	0	CIV Lithiase vésicul. Foie avec scissure anorma
24	83	JOUSSAUME	mgen	1000	1	3	m d n n		0	
25	85	BAILLET	m sco	20000	3		f			
26	85	idem				9	m d	1	2	frère du n°27
27	85	idem				7	m d	1	2	frère du n°26
28	86	BOUDINELLE	mtra	3100	0					
29	93	POTIER	mchi	30000	1	52	m		en	
30	93	CHICHE	mcar	10000	1	73	f d n n		20	HTA

\* = fréquence estimée 1/18000

Thèse 1983\_84

Sur le plan qualitatif, les enseignements de cette brève enquête sont les suivants :

- Le situs inversus est découvert tardivement... le plus souvent à l'âge scolaire ou plus (55ans !)...
- Il y a 16 hommes pour 10 femmes. On retrouve donc cette "dominance masculine" de la littérature.
- La très grande majorité des sujets sont droitiers.
- Les sujets porteurs sont en bonne santé et donc ne fréquentent pas les hopitaux qui sont le lieu de la plupart des publications médicales.
- Les trois cas des docteurs Claverie, Verde et Félician sont probablement des cas de syndrome de Kartagener ou Cils immobiles.
- Les deux frères présentés par le Dr Baillet sont rarissimes puisque dans la littérature nous n'avons reperés que trois fratries [38,97,75] où plus d'un sujet est atteint. Beaucoup plus surprenant est le cas du Dr Coquart, qui, interrogée, a affirmé qu'elle a trois frères et soeurs en situs inversus totalis et un frère normal (les parents sont tout deux en solitus). Le Docteur Coquart n'a toutefois pas pu les examiner.
- La consanguinité est prouvée dans un seul cas (Dr Claverie) et plus incertaine dans un second (Dr Tournon).

Pour affiner ces observations, il faudra poursuivre cette enquête durant plusieurs années. Car si nos estimations sont exactes, il y aurait en France actuellement de 2500 à 5000 personnes, porteuses de cette curiosité !

I-D : - PATHOLOGIE -

I-D-1 : Généralités :

Les publications sur le situs inversus sont rares mais elle relate le plus souvent une pathologie qui a permis la découverte de la curiosité.

Les plus abondantes sont celles qui parlent de la triade de Kartagener dont la pathogénie est renouvelée depuis la découverte du syndrome des cils immobiles qui sera traité séparément plus loin.

Les cardiopathies congénitales seront de la même façon traitées à part.

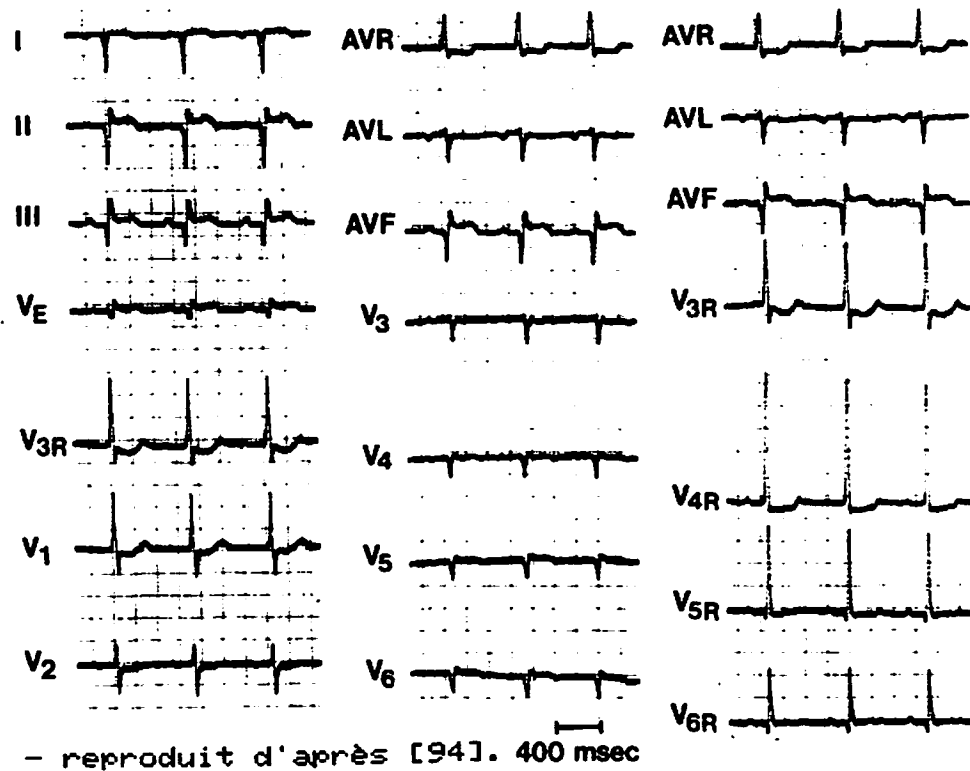
Une pathologie qui attire l'attention sur le situs est l'appendicite comme le montre les 8 publications recensées, [4,33,61,63,98,130,136,144]. Les deux remarques à retenir sont que la douleur resterait plus souvent à droite et que souvent le mésentère est incomplètement fixé [55].

Wood et Blalock ont revu 70 cas de la littérature sur les maladies biliaires qui sont aussi une occasion de diagnostic du situs. [70,122,138]. Ils signalent que la douleur change bien de côté et ils concluent que les anomalies biliaires ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale.

Pour Fonkalsrud [55], les 2/3 de sa série de 37 patients présentent des malformations abdominales : atrésies des voies biliaires ou atrésies duodénales ou jéjunales, mésentère commun...

Liem en 1976 publie la cinquième observation de patient qui présente un infarctus du myocarde :

- Il est du type inférieur.
- Comme dans les autres cas la douleur est apparue dans l'épaule droite et les élévations enzymatiques sont comme d'habitude.
- L'ECG est reproduit à la page suivante.



On trouvera d'autres cas dans la bibliographie.[26,78]

Les autres pathologies sont aussi variées et nombreuses que pour les sujets à situs solitus. Il suffit de parcourir les titres des publications regroupées dans la bibliographie qui intéresse tous les pays de l'est à l'ouest. On trouvera de la pathologie acquise et des pathologies congénitales fortuitement associées comme la Trisomie 21 [46]....

## I-D-2 : SITUS INVERSUS ET CARDIOPATHIES CONGENITALES

Uragoda dans son étude en 1977 n'a pas détecté d'anomalies cardiaques sur les 30 cas de sa série. Pour lui cette observation concorde avec l'opinion des auteurs qu'il a recensés : Le situs inversus totalis n'est pas associé à des malformations cardiaques comme c'est souvent le cas dans la dextrocardie isolée et comme le montrait aussi Cockayne. Uragoda cite l'étude de Korth et Schmidt en 1954 sur plus de 1000 cas de dextrocardies et Campbell [32] qui estime, lui, que 1 situs inversus totalis sur 4 présente des anomalies.

En 1963, Merklin [106] étudie 111 cas examinés en hopital. A la différence de Schmutzer et Linde en 1950 qui signalaient 25% de malformations pour les dextrocardies et 8% pour les situs inversus totalis, il met en évidence un taux plus important de cardiopathies et le relie au degré de transposition viscérale.

Ses conclusions sont :

- Les anomalies cardiovasculaires et digestives sont trouvées dans plus de la moitié des patients avec situs inversus. (sans précision du type).
- Les malformations cardiaques sont six fois plus fréquentes que les malformations gastro-intestinales.
- Dans sa série, les patients avec un situs inversus totalis présentent beaucoup plus de cardiopathies et moins de Kartagener que la normale.
- Les situs inversus partialis sont caractérisés par la présence très importante de malformations souvent sévères, complexes et fatales.
- Les associations d'anomalies sont rares dans sa série, ce qui suggère que transposition et malformations sont indépendantes.

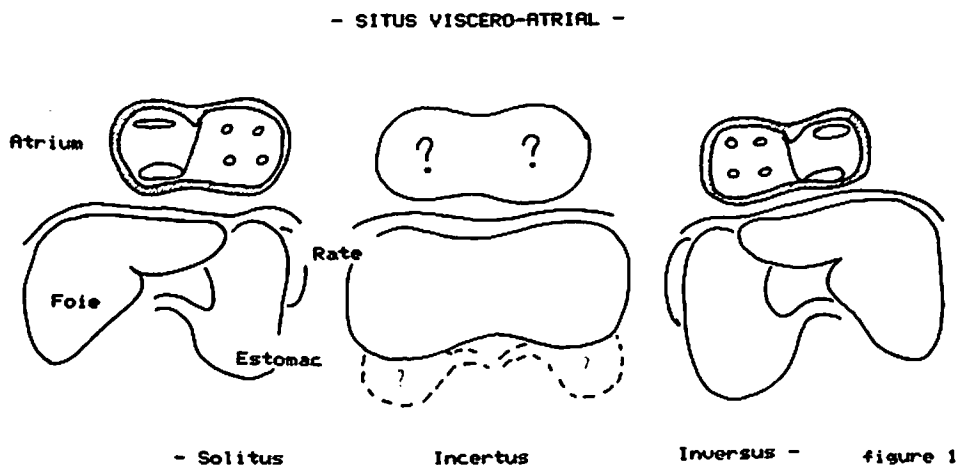
Sur les 49 cas de situs inversus totalis, 21 ont des anomalies :

- 16 cardiopathies pour les sujets de 1 jour à 12 ans.
- 4 syndromes de Kartagener de 8 à 51 ans.
- 1 endocardite de 17 ans.



Il est impossible de faire une synthèse de ces études parce que les critères de recrutement et d'analyse sont différents mais si l'on prend la même tranche d'âge (supérieure à 15ans), les études d'Uragoda et de Merklin sont quasi-identiques : pas d'anomalies cardiaques dans les deux cas et à peu près le même nombre de Kartagener.

Les cardiopathies étant le plus souvent léthales à plus ou moins brève échéance, il serait indispensable de faire une étude épidémiologique du situs et des malformations cardiaques dès la période néonatale pour se faire une idée plus exacte. D'autant-plus que, par exemple, dans notre série "du Concours Medical", nous n'avons qu'un cas de cardiopathie (CIV) sur une trentaine de sujets dont la plupart ont atteint l'âge adulte.



I-D-2-b :

Analyses de séries de dossiers de cardiopathies sur situs inversus ou incertus.

Nous avons vu qu'il est bien difficile de se faire une opinion sur l'incidence des cardiopathies congénitales dans le cadre du situs inversus totalis. Ceci pour deux raisons : les critères de choix de l'âge de la population mais aussi les critères de diagnostic. En effet, si tous les organes sont en miroir, il y a peu de problème. Mais s'il n'y a qu'un seul organe comme le coeur !.

Van Praagh R. et Van Praagh S. aux journées de cardiologie [155] proposent une classification des cardiopathies intéressante car elle prend en compte l'embryologie, les différents segments cardiaques et leurs situs.

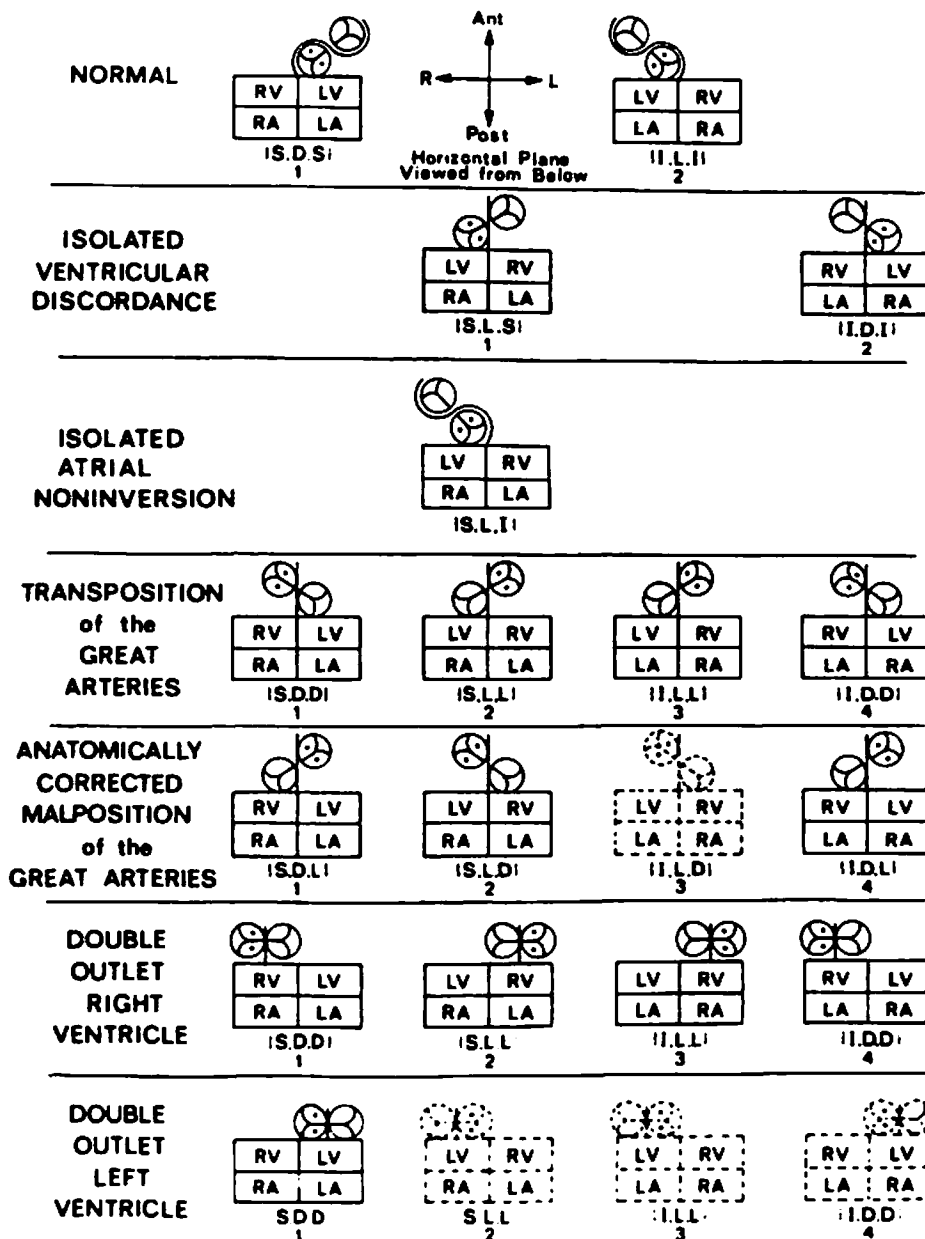
Les segments cardiaques sont au nombre de 5, soit, dans le sens veino-artériel : les atria (oreillettes), le canal atrioventriculaire, les ventricules, l'infundibulum (conus), et les grandes artères (truncus arteriosus).

Pour faire un diagnostic, on étudie le situs de chaque segment.

Le situs viscero-atrial est le plus important car c'est lui qui peut-être soit solitus, soit incertus (ambiguus), soit inversus. Il est déterminé par la concordance entre la position des viscères (foie et estomac) et la morphologie atriale (fig 1). Les situs des autres segments, appelés situs segmentaires, s'ils ne sont pas en concordance avec le situs viscéro-atrial, on peut parler alors de cardiopathies congénitales.

Les situs segmentaires :

Ils sont l'expression de la position correcte de chaque éléments du segment. Pour les ventricules, il y a boucle droite ou gauche. Pour le conus, c'est sa position par rapport au truncus. Le situs des grandes artères est la relation entre valve aortique et valve pulmonaire.



SEGMENTS ET ALIGNEMENTS. Diagrammes, vus d'en bas : RA = oreillette morphologiquement droite, LA = oreillette morphologiquement gauche, RV = ventricule morphologiquement droit...

La valve aortique est indiquée par les ostia coronaires. Les  $\odot$  indique un ensemble, dans le sens mathématique. Les trois parties majeures du coeur sont les trois membres de l'ensemble segmentaire: Atria, ventricules, grandes artères. Ces derniers peuvent être désignés comme membres 1,2,3, respectivement. Membre 1 peut être S (situs solitus), I (situs inversus) ou A (ambiguus). Membre 2 peut être D (boucle D), L (boucle L) ou X (boucle X). Membre 3 peut être S (solitus normal), I (inversus normal), D (D-transposition ou D-malposition), L (L-transposition ou L-malposition), ou A (A-transposition...).

Les alignements RV peuvent être concordant (colonnes 1 et 3), ou discordants (colonne 2 et 4), ou autre. Les alignements ventriculo-artériels peuvent être normaux, transposition, VD à double issue, VG à double issue, et malposition anatomiquement corrigée. Les lignes brisées dénotent les anomalies non encore décrites...

(reproduit de [155]).

Sur le tableau (←) repris de l'exposé des Van Praagh, cherchons à localiser :

un situs inversus totalis sans aucune anomalie.

situs viscéroatrial : I (inversé).

Boucle : L (gauche).

Artères : I (inversé).

un syndrome où il y a transposition "corrigé" des gros vaisseaux sur situs inversus totalis.

Situs viscéroatrial : I (foie et atrium concordant).

Boucle : D (le ventricule morphologiquement droit suit l'atrium gauche).

Artères : L (l'artère pulmonaire débouche du ventricule morphologiquement droit et sa valve est à droite et en arrière de la valve aortique).

De la même façon, nous avons analysé les dossiers de l'I.E.G. et de l'hôpital cardiologique (Service du Dr. Champsaur). (voir tableaux aux pages suivantes). Sur les 9 dossiers trouvés à l'hôpital cardiologique de Lyon nous avons ainsi regroupé 1 syndrome "asplenia", 6 cardiopathies sur situs inversus totalis, et 1 cas de R.A.A. en décompensation après pose de prothèses valvulaires.

Reste le problème des dextrocardies isolées. Comment les classer ? L'image en miroir du cœur est-elle possible seule sans malformations et sans inversion pulmonaire ? En effet on sait que les poumons et les organes abdominaux ont un situs dont la mise en place est plus tardive dans le cours de l'ontogénèse. Faut de documents précis nous n'avons pas pu explorer cette question, mais si la dextrocardie isolée existe sans malformation alors comment se font les connexions artérioveineuses ? Ne faudrait-t-il pas alors reconsidérer la définition du situs viscéro-atrial ?

Sur les dossiers IEG et du service du Dr Champsaur quatre types de malformations reviennent très souvent :

le VU ou la CIV

la TGV

le RP ou l'atrésie pulmonaire

la VCI interrompue ou VCI-azygos

## -les dossiers "dextrocardie" ou situs inversus de l'IEG (1976-1982)-

dossier	né	dc	sexe	situs segmentaires			détails cliniques et anatomiques
				SAV	Loop	GV	
760067	9.76		f				dextroc., 2 lobes pulm à droite
770314	2.77		m				dextroc., agénésie de l'artère pulm.
770995	9.77	o	?				dextroc., polymalformatif
771005	7.77		m	S			dextroc., VD double issue, polymalformatif
771333	7.77		f	S			dextroc., art. ombil. unique
771813	6.77						dextroc., CIA, CIV, RA, RP, agén. v. bil.
771825	4.77		m	I	L	I	affections pulmonaires
771855	5.77		m	S			dextroc.s VU, TGV, RP
780157	2.78	o	m	S	L	I	CA, atrésie pulm
780440	6.78		m	S			Fallot, CIV, RP, CIA, hypertélorisme
780443	7.78		f	I			Atr.U, VU, TGV, CC chez une cousine
780704	7.78	o	f				dextroc., Atr.U, polysplénie, pas de VCI
780906	11.78	o	f	I			levoc., Atr.U, VU, retour azygos, polymalfor.
781038	10.78		m	I	L	I	CIV, (CIV dans la famille !)
781073	11.78		m	S			CIA, sequestre poumon (LID) et hypoplasie LSD
790545	10.79		m	I	L	I	Consanguinite (voir généalogie)
790864	7.79		f	S		I	Atr.u, VU, LTGV, RP
790865	.79	o	?	S			dextroc.
790871	1.7		f	S			dextroc. Sd de Vater
790890	10.19		m				dextrocardie, hydrocèle, spina bifida
800050	1.80		f	?			foie médian, dextroc., polymalformation
800244	5.80		f	S		L	dextroc., Atr.U, CIV, LTGV, RYPA>VCSG
800248	5.80		m	S			dextroc., VU
800529	8.80	o	m	I		D	VU, Atrésie pulm., VCI interr., CA
800797	11.80		m	I	L	I	-
810064	2.81		f	S			dextroc. hypoplasie rénale bil.
810406	4.81		f	S			dextroc., Atrésie pulm.
810723	7.81		m	I	L	I	CAV, CIV
820065	1.82		m	I			VU, TGV, CA, Atrésie pulm.

(les cases non remplies correspondent à des incertitudes de diagnostic)

## Série de cardiopathies sur situs inversus (Service du Dr. Champsaur)

Numéro. Nom	Né 19..	Dept.	Sexe	Situs (* )	Situs segmentaires			Détails anatomiques
					SVA	Loop	GV	
7508540 No. J	40	69	m	82	I	L	L	Sténose pulmonaire
8106732 So. I	50	Egy.	m	81	I	L	I	R.A.A. prothèse valvulaire IC
7601333 Cu.	66	69	m		I	L	L	RP VCI-azygos rein unique
7002224 Dh.	68	71	m	+ 74	?	?	L	RP VD double issue CIV IVEMARK Sténose duodénale
7700596 To. S	68	30	f	+	I	L	L	CIV Atrésie pulm. VU (ébauche VD)
7504672 Mo. P	73	42	m	+	I	D	L	Autopsie : pas de description pulmonaire
7601191 Bo.	75	69	m	81	I	L	D	VU HTAP
7600340 BR. E	76	71	m	76	?			VU TGV VCI-azygos IVEMARK ? Atrésie pulm.
8007647 Br.	80	42	m	82	?	S	?	RP VU VCI-azygos VCS à gauche Poumon Dr. à 3 lobes

(\*): + = décès en 19.., sinon vu la dernière fois en 19..

### I-D-3 : CILS IMMOBILES ET SITUS INVERSUS TOTALIS

Pierre Mounier Kühn qui connaissait le syndrome de Kartagener [111] parlait dès 1944 du syndrome "ethmoïdo-antrite et bronchectasies" dont les symptômes ont pour trait commun une déficience des muqueuses respiratoires du poumon à l'oreille...

Les anomalies des sinus frontaux ne sont pour lui que le résultat d'un développement incomplet secondaire à l'ethmoïdite. Son observation d'une fratrie dans laquelle deux soeurs présentaient ce syndrome, l'une ayant un situs inversus, lui faisait évoquer la prédisposition génétique. Le syndrome de Kartagener était pour lui une partie de son syndrome.

Depuis l'apparition du microscope électronique, un nouveau regard s'est porté sur ces syndromes. En 1976, Afzelius relie les symptômes à des anomalies des cellules ciliées.

Elles sont présentes dans le corps humain sur : l'arbre respiratoire, les sinus paranasaux, la trompe d'Eustache, les canaux épendymaires du cerveau, les spermatozoïdes et chez la femme les trompes utérines.

Des modèles de ce syndromes ont été reproduits chez des algues, des protistes et la souris. Il existerait chez le chien [4,34].

Dans son premier article [4], Afzelius, pour expliquer le situs inversus totalis présent dans le syndrome de Kartagener, POSTULE l'existence dans l'embryon de cellules ayant un battement susceptible de transformer la symétrie bilatérale en hélice dextrogyre. En cas de dysfonctionnement ou d'absence des cellules ciliées, la détermination du situs se ferait au hasard. Il note que Kartagener avait déjà remarqué des triades incomplètes (sans situs inversus totalis) dans des fratries.

En 1981 [5,6], Afzelius fait le point de ses recherches et conclut que le syndrome des cils immobiles est hétérogène, il existe plus de 5 types d'anomalies du cil qui n'atteignent pas uniformément tous les types de cellules, dans chaque sous-groupe les signes cliniques sont comparables. Les troubles de la mobilité des spermatozoïdes sont parfois absents [99],

mais globalement on considère ce syndrome comme incompatible avec la reproduction, compte-tenu de la fréquence de la stérilité masculine. La mortalité néonatale est aussi à considérer : les détresses respiratoires étant fréquentes et mal connues [110, 151].

Sur le plan génétique, tout concorde à faire de ce syndrome un syndrome de transmission récessive autosomique mais qui met en cause plusieurs gènes. Pour compléter son postulat de 1976, Afzélius reprend les hypothèses de Layton [90] sur la souris iv-iv (étudiée plus loin) et il cite une étude de 1928 [152] sur les actions ciliaires dans les embryons d'amphibiens pour expliquer la présence du situs inversus dans 50% des cas.

Moreno et Murphy en 1981 [110], reconsidèrent, compte-tenu de ces hypothèses, l'hérédité du syndrome de Kartagener en reprenant les informations de la littérature : Une récessivité autosomique associée au choix aléatoire de 50% du situs, entraîne une probabilité de 1/8 dans une fratrie. Ils retrouvent un taux de 0.124. Ils concluent par des considérations utiles pour le conseil génétique. (A la page 310 de l'article, ils présentent un tableau sur l'incidence du syndrome de Kartagener dans la population générale. Ces données ne sont applicables qu'au situs inversus totalis, comme nous l'avons mentionné dans le paragraphe épidémiologie).

Comme il n'existe pas encore d'études sur la fréquence du syndrome des cils immobiles dans le situs inversus. Voici un résumé des taux des bronchectasies dans le situs inversus totalis. [82, 107, 153]

Auteurs	sources	nombres	taux
Adams	hopital	5/23	20%
Torgersen	radiologiques	13/58	22%
Olsen	radiologiques	14/85	16%
ABC	Check-up	2/8	25%
Miller	hopital	19/106	18%
Uragoda	radiologiques	3/31	10%



En 1982, sont publiés conjointement deux articles [133, 146] qui présentent des cas familiaux de polysplénie ou d'asplénie associés au syndrome des cils immobiles. Monnet en 1981 [109], avait déjà présenté un syndrome d'Ivemark avec bronchopneumopathie.

La famille [133] est intéressante car dans une même fratrie, on observe :

- 1) une fille de 10 ans avec cils immobiles, et situs AMBIGUUS plus POLYSPLÉNIE.
- 2) une fille de 8 ans en parfaite santé.
- 3) un garçon de 4 ans avec cils immobiles et situs INVERSUS TOTALIS.

De plus, dans la même famille, deux cousines au troisième degré de 9 et 4 ans présentent un syndrome de Kartagener vérifié en microscopie.

Ces associations sont-elles fortuites ? Pour les auteurs elles posent le problème de la relation troubles ciliaires et asymétrie corporelle.

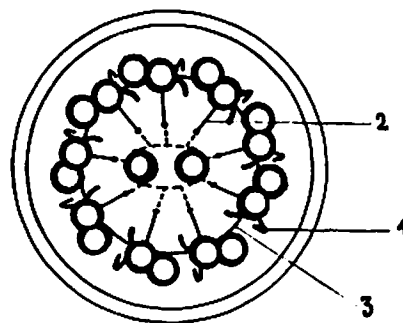


figure 2

- TERMINOLOGIE DES COMPOSANTS D'UN CIL -

1 = Dynein arm    2 = Spoke    3 = Nexin link

**I-D-4 : SITUS INVERSUS ET JUMEUX**

Aristote attribuait à la gemellité l'apparition de certaines monstruosité. Wood dans sa revue historique cite les hypothèses sur le rôle de la gemellité dans la formation du situs inversus totalis (théorie dite du double monstre). Selon les études de Wilder (1904), il y a en fait peu d'images en miroir sauf peut-être au niveau des téguments.

Les jumeaux en miroir sont très rares. [96,134]. Mais voici une observation originale de Brandt et Revaz [29] :

L'univité des deux jumelles examinées est basée sur plusieurs éléments : leur naissance avec un placenta univité, la concordance des groupes et sous-groupes sanguins, le même type d'empreintes digitales, une très grande ressemblance morphologique, et une quasi-identité des courbes électrokymographiques (les électrodes ayant été inversées).

Les deux jumelles sont droitières, les tourbillons des cheveux sont dans le même sens et, curieusement, seules les empreintes des pouces ne sont pas en situs inversus. (Les quatre doigts de la main gauche de l'une se recouvrent sur ceux de la main droite de l'autre).

Les auteurs dans leur revue de la littérature signalent Gedda [58] et Torgensen : Ils ont trouvé 12 paires de jumeaux univité ayant un situs inversus totalis mais seules six paires sont discordantes (comme dans leur observation). La même association (gemellité-situs inversus) ne s'est rencontrée que chez trois paires de jumeaux bivité.

Brandt et Revaz concluent que le situs inversus totalis est une curiosité et que sa présence chez l'un des jumeaux est tout à fait fortuite.

En 1978, Layton dans son étude sur les souris iv-iv explique que cette association n'est pas fortuite si on prend le modèle de cette souris homozygote qui a dans 50% une inversion viscérale. Comme la détermination du situs est aléatoire, il n'est donc pas impossible que dans une paire de jumeaux monozygotes l'un présente un situs inversus totalis. (la division de l'oeuf se faisant avant le "choix" du situs).

Des études embryologiques ont été faites pour savoir si le sujet présentant un situs inversus n'était pas le survivant d'une paire en miroir. L'étude de synthèse [59] sur les monstres doubles qui sont le résultat d'un trouble du centre organisateur, indique que ces monstres ne présentent pas d'image en miroir. [103,161].

La lecture du contre-rendu [84] des autopsies (faites par Pancost et Allen le 1 février 1874) des siamois qui ont vécu pendant 63 années reliés l'un à l'autre par l'abdomen n'apportent pas d'argument décisif pour affirmer l'image en miroir. Küchenmeister, tout en ayant noté l'absence de détails sur l'inversion des cavités cardiaques, concluait pourtant que l'un présentait un situs inversus. Nous pensons que ces jumeaux, né au royaume de Siam en 1811 (qui sont à l'origine du terme "siamois") ne doivent pas être considérés comme des jumeaux en miroir. Depuis 1870, cette observation a contribué à argumenter la théorie du double-monstre.

## I-E : GENETIQUE ET TRANSMISSION HEREDITAIRE

Le mode de transmission héréditaire du situs inversus totalis est discuté depuis 1938 par Cockayne. Dès cette époque, après avoir remarqué un taux important de consanguinité dans les ascendants des fratries comportant un ou deux sujets atteints, il conclut à la récessivité autosomique.

Torgersen en 1949 abonde dans son sens après avoir observé une population au moyen de bilans radiologiques.

Campbell en 1963 reprend cette hypothèse mais propose aussi la transmission dominante.

Un autre argument va dans le sens de la récessivité : Le caractère horizontal des généalogies [75, 97].

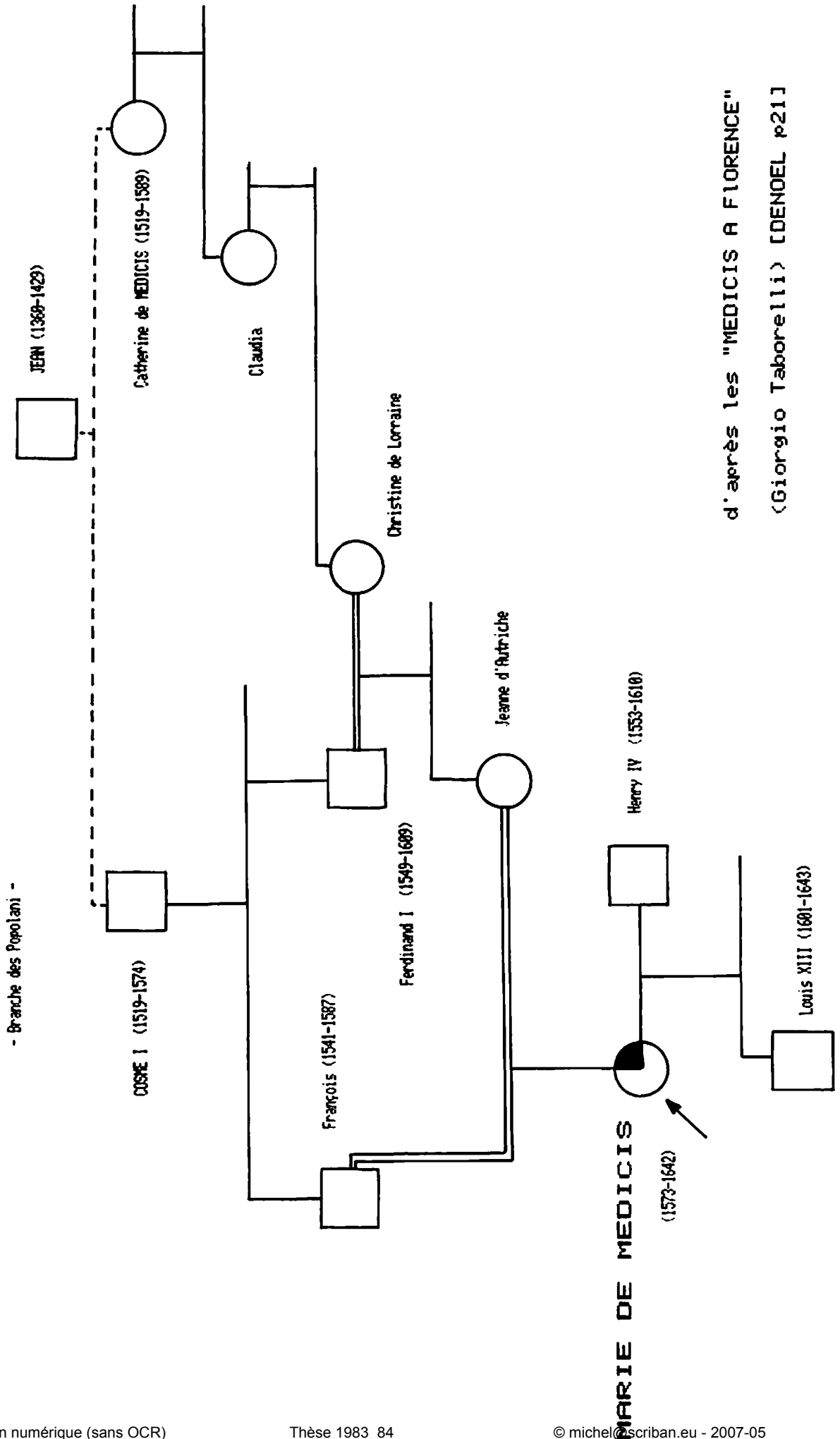
Campbell pour étayer la possibilité d'une dominance cite un famille où deux générations sont atteintes et Warkany [163] en a comptabilisées 6 dans la littérature.

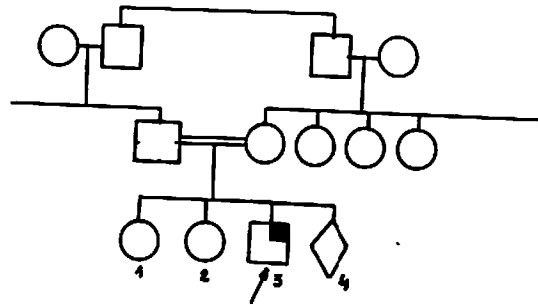
L'observation de Chib, qui laisse la question ouverte, est assez curieuse [38] :

La famille qu'il décrit comporte le père et ses deux fils atteints de situs inversus totalis en bonne santé. Mais ce père est marié avec la fille (indemne) de la soeur de son propre père, C'est à dire avec sa cousine germaine...

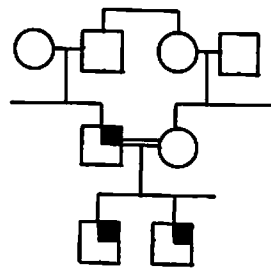
Les livres de synthèse sur les malformations [2, 52, 163] ne choisissent pas non plus entre les deux types de transmission. Pour Kilcoyne, outre la récessivité, il y aurait aussi des anomalies de développement in utero avec, dans ce cas des malformations associées.

Sur les deux pages suivantes, sont reproduites des généalogies. La première est consacrée à la généalogie de Marie de Médicis, présentée par Riolan (voir § I-A).





- Famille numéro 798545 [IEG 69885 LYON] -



- Famille présentée par Chib [38] -

 = Situs inversus totalis -

## I-F : SITUS INVERSUS : TERATOLOGIE ET EXPERIMENTATION

### I-F-1 : Tératologie

En 1897, en Allemagne, Vehsemeyer [in 172] essayait de provoquer une inversion des organes chez le rat en utilisant les rayons X. Au début du siècle de nombreuses expériences ont été faites sur *Bombinator igneus* (urodèle), *patiria miniata* (echinodermes)...

En 1921 dans *Genetics*, Summer et Huestis publient la découverte chez *Drosophila Megalogaster* de la mutation d'un gène récessif qui appartient au troisième chromosome et qui est responsable d'une asymétrie bilatérale. Ces études ont été confirmées par d'autres mais ils apparaient que plusieurs gènes sont en cause. [in 172]

Naomosa Okamoto, dans son livre [112] sur les cardiopathies congénitales, fait une synthèse des expérimentations chez le rat. Les rayons X appliqués directement sur l'embryon de 9 jours ont une tendance à provoquer un situs inversus mais avec de nombreuses malformations.

Il ne signale pas que l'hypoxie, la vitamine A, l'éthylnitrosourée, l'actinomycine D, la Bis diamine et les hormones, entraînent d'inversion viscérale.

Par contre, il reprend des études de Brendt (1961, 1964, 1966) et de Jensen (1975) qui signalent que du sérum de lapin anti-rein de rat provoque, après une injection au 8 ième jour de gestation, des situs inversus totalis. Il est suggéré que l'antisérum agirait soit sur l'organisme maternel, soit sur l'embryon, soit sur la formation du trophoblaste.

Barrow et Taylor [19] étudient l'action d'antisérum anti-rein, coeur, placenta, et membrane glomérulaire sur des foetus de 9, 10 et 11 jours de gestation, avec doses variables injectées à la mère. Seuls les sérums anti-rein et placenta sont générateurs de malformations et, dans un cas, il y a situs inversus totalis. Les auteurs suggèrent une action différente de celle du bleu-trypan par une atteinte rénale maternelle, une action directe sur l'embryon ou une modification de la membrane vitelline.

**I-F-2 : La Souris iv-iv [90]**

En 1978, Layton étudie les malformations cardiaques dans une population de souris homozygotes d'un gène (iv) provoquant un situs inversus :

En 1959, Hummel et Chapman avaient découvert chez la souris une mutation qui est héritée sur le mode récessif autosomique et qui entraîne chez l'animal homozygote (dit iv-iv) 50% de situs inversus et non 100% comme attendu. Ils avaient remarqué que 20% des souris présentaient des hétérotaxies veineuses et une lobulation pulmonaire anormale et 30% montraient des anomalies de forme ou de position de la rate. Mais ils ne signalaient pas de malformations cardiaques ce que confirme Layton en analysant 797 autopsies des descendants homozygotes.

Comme Layton a remarqué la léthalité des malformations cardiaques, il fait des autopsies les plus proches possible de la naissance et découvre que 88% de ces nouveaux-nés présentent une hétérotaxie d'un viscère (indépendamment du situs et du sexe).

Pour faire des comparaisons, il étudie aussi des embryons de 10-11 jours. 50% présentent une D boucle cardiaque, 50% une L boucle mais 10% ont une boucle malformée, alors que des sujets témoins (+ +) ne présentent aucune anomalie.

A la suite de ces constatations, Layton se demande si certaines anomalies ne sont pas léthales dès l'embryogénèse, ce qui expliquerait qu'on ne les retrouve pas à la naissance, les possibilités de régulation ayant été dépassées. Il remarque que les anomalies précoces de la formation de la boucle cardiaque sont peut-être une clé pour la pathogénèse des malformations cardio-viscérales. Et pour faire la synthèse de toutes ces anomalies, il propose le rôle du cytosquelette et de la cytomusculature.

En étendant cette étude à une comparaison avec les syndromes malformatifs de l'espèce humaine, Layton propose un regroupement entre

les syndromes d'Ivemark, asplenia syndrome, polysplenia syndrome, dextrocardie, levocardie, malformations du système azygos, situs inversus partialis et syndrome de Kartagener (immotile cilia).

La variété des expressions du gène iv est secondaire au fait qu'il est en fait polygénique. Et enfin, il lui apparaît que l'absence de contrôle de l'asymétrie démasque un contexte génétique ou environnemental déficient, ce qui expliquerait le taux important d'hétérotaxie. Aucune des anomalies n'atteint les tissus ectodermiques.



**I-F-3 :           Experimentation sur l'embryon**

En embryologie expérimentale, de nombreuses expériences ont été faites sur l'oeuf sans provoquer de situs inversus d'une manière sûre (Spemann). Après découpage et inversion d'un morceau du tube neural avec les cellules mésoblastiques sous-jacentes Pressler en 1911 a pu provoquer un situs inversus abdominalis chez des amphibiens. Von Woellwarth en 1950 a repris des expériences semblables et concluait que dans le mésoderme, il existerait un organisateur asymétrique responsable de la rotation de l'intestin et opérationnel dès le stade gastrula.

En 1980, Von Kraft publie [161] une étude sur l'inversion des viscères et de l'habenula nuclei dans des embryons parabiontes et hétéropolaires de triton.

Il relate comme conséquence de la fusion côte à côte et tête bêche de 2 embryons au stade neurula, l'apparition de situs inversus partialis (sauf le coeur). Le côté de la fusion influence le taux et le type des malformations.

Ainsi les fusions par le côté gauche n'entraîne que peu d'inversions, par contre par le côté droit, il y a des inversions mais d'une manière non concordante. L'image en miroir pour les siamois est rare. A un stade plus tardif, les fusions d'embryons sont peu malformatives.

Von Kraft explique ces phénomènes comme le résultat de l'interaction entre l'asymétrie intrinsèque des processus de développement du coeur, de l'intestin ou de l'habenula nuclei.

I-G : CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE CONSACREE A UNE REVUE  
DE LA LITTERATURE

Voici ce qui ressort d'une première lecture :

Entité anatomo-clinique, le situs inversus totalis est mis en évidence chez près de 1/10000 personnes (le sexe masculin étant semble-t-il un peu plus concerné). L'anomalie s'accompagne souvent de malformations cardiaques ou digestives découvertes dans l'enfance. Dans près de 20% des cas, il rentre dans le cadre de la triade de Kartagener (secondaire à des troubles du fonctionnement des cellules ciliées). Le cerveau n'est pas inversé.

Le type de transmission n'apparaît pas franchement mais cette transmission aurait une allure récessive autosomique pour la plupart des auteurs. Du point de vue expérimental et théorique, rien n'est décisif pour expliquer ce phénomène mais il existe un modèle animal très ressemblant : la souris iv-iv.

L'étude des séries Rhône-Alpes et de celle des lecteurs du Concours Médical ont mis en évidence l'importance de l'élaboration d'une méthode pour appréhender le diagnostic et l'épidémiologie du situs inversus totalis.

Cruveilhiers, cité en français par Schelenz en 1909, écrit ceci : "l'inversion splanchnique est un fait, qu'il faut admettre comme la position régulière des organes et qui échappe à toute théorie."

Pour tenter de répondre à cette affirmation, nous allons d'abord nous attarder sur les trois voies que nous avons suivies pour essayer de comprendre la morphogénèse du situs inversus totalis. Ce sera la 2<sup>e</sup> partie de notre thèse.

Ces trois voies choisies sont l'embryologie, l'analyse des asymétries dans la nature et la topologie.

Elles nous permettront dans la troisième partie de réfléchir sur l'épigénèse, les causes génétiques et tératologiques du syndrome. La parenté sera discutée avec le syndrome des cils immobiles et les syndromes à hétérotaxie.

Immanquablement, des redites vont apparaître après des informations utilisées dans la première partie ; mais en face de ce problème difficile, et avant d'arriver à la conclusion qui est aussi une ouverture, de nombreux tâtonnements ont été nécessaires pour rendre cohérent l'agencement des différentes observations et théories.

## DEUXIEME PARTIE

## II-A : EMBRYOLOGIE

Rappel : [28,112,113]

Nous aborderons successivement les premières semaines du développement embryonnaire, puis l'embryologie du coeur et des autres viscères, notre arrière pensée étant : où et comment s'installe le situs ?.

### La première semaine du développement embryonnaire :

- du stade 1 au stade 2 : c'est la segmentation ; l'oeuf issu de la fécondation se "découpe" en blastomères. Elle est totale, inégale et asynchrone.
- du stade 3 au stade 4 : Le blastocyste se forme : à l'intérieur de l'oeuf se creuse une cavité, le blastocèle, limité par le trophoblaste. Une masse demeure au pôle embryonnaire, c'est le bouton embryonnaire.

Au cours de cette première semaine, aucun aspect de symétrie ne se manifeste macroscopiquement. Aucune expérience, qu'elle soit de division de l'oeuf ou de destruction partielle, n'entraîne de situs inversus totalis d'une façon nette. Spemann et Falkenberg [139] remarquaient toutefois que chez le triton engendré par le coté droit de l'oeuf (l'ovule du triton se polarise par la fécondation), après sa division par un cheveu, apparaissaient situs inversus. La séparation des deux premiers blastomères n'entraînent pas de situs inversus.

### La deuxième semaine :

- du stade 5 au stade 6 : Cette semaine est caractérisée par la mise en place des annexes embryonnaires et la pré-gastrulation, par laquelle l'ébauche embryonnaire se transforme en embryon didermique (ectoblaste et entoblaste).

### La troisième semaine :

- du stade 7 au stade 9 : C'est l'époque de la gastrulation et de la neurulation. La gastrulation est l'ensemble des phénomènes qui assurent la transformation d'un embryon didermique en un embryon tridermique, avec l'apparition du chordo-mésoblaste entre l'ectoblaste et l'entoblaste. Elle est la conséquence d'un déplacement de blastomères par invagination et enrroulement des lèvres blastoporiques.

Quasi simultanément commence la neurulation qui est la mise en place de la gouttière neurale par invagination de l'ectoderme.

Cette semaine semble l'époque clé pour l'apparition de la symétrie de part et d'autre de la ligne primitive. En effet le mésoblaste aurait déjà des potentialités différentes à droite et à gauche. Pour Duhamel c'est le moment de l'installation du situs [62].

### La quatrième semaine :

- du stade 9 au stade 12 : Les phénomènes de la troisième semaine se terminent avec la délimitation. L'embryon passe de la forme d'un disque à sa configuration presque finale et il est rattaché au placenta par le cordon ombilical. A l'intérieur, l'ébauche des organes se met en place, en premier lieu : le coeur.

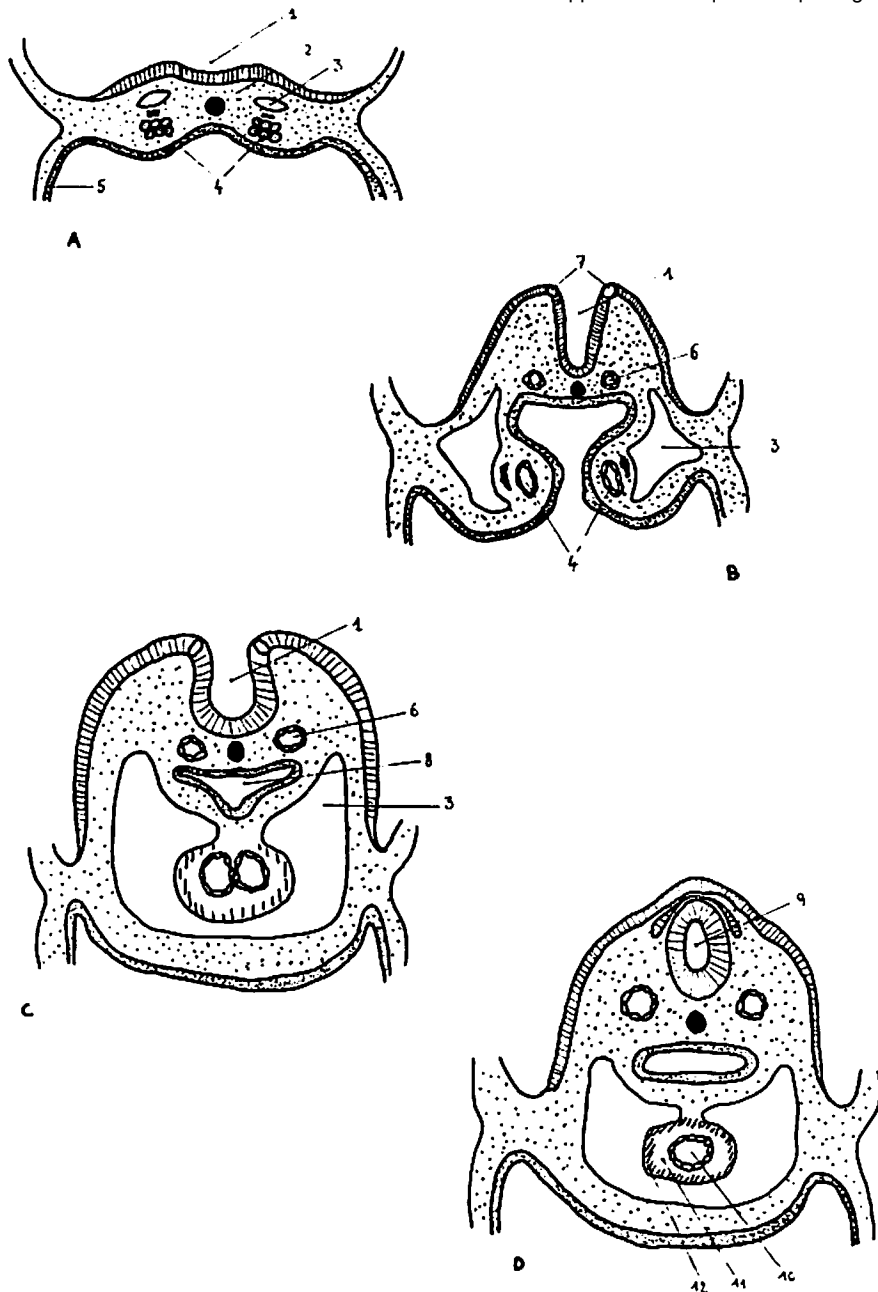
On peut arrêter là le rappel général du développement embryonnaire, car le situs est alors déjà presque en place.

### - Embryologie cardiaque -

Le coeur est le premier organe en place, fonctionnel et rapidement asymétrique.

-stade 8-9 (19 ième jour) :

Apparition des îlots sanguins et de la cavité coelomique dans le mésoderme.



- COUPES SAGITTALES MONTRANT LA MISE EN PLACE DU TUBE CARDIAQUE - figure 3

A 19 jours, B 20j, C 21j, D 22j.

1 gouttière neurale, 2 chorde dorsal, 3 coelome, 4 cellules cardiogéniques, 5 endoblaste, 6 aorte dorsale, 7 crête neurale, 8 intestin primitif, 9 tube neural, 10 tube cardiaque endothélial, 11 gelée cardiaque, 12 myoépicardium.

-stade 10 (21 et 22 ième jour) :

Les deux tubes cardiaques fusionnent du pôle artériel au pôle veineux. La circulation est dite "primitive".

-stade 11 (24 ième jour) :

Le sinus veineux se différencie et la trabéculatation du tube cardiaque indique les ventricules droit et gauche. Le septum interventriculaire apparait ; certains constatent une circulation de fluide acellulaire (les battements myogènes sont apparus au stade 10).

La mise en place de la boucle cardiaque est quasi simultanée de la fusion des deux tubes. Les mécanismes hypothétiques de la genèse de celle-ci sont résumés en [112].

Les causes environnementales: forces hémodynamiques et mécaniques du flux sanguin, contraintes du tissu péricardique, modelage par le développement des tissus environnants et rôle des centres de morts cellulaires.

Les causes génétiques : La base de ces hypothèses est que, comme le mésoderme, les tubes cardiaques droit et gauche ont un potentiel différent comme l'ont confirmé des expériences de microdissection. Le nombre et la densité des cellules sont différents dans les tubes droit et gauche. Cette différence est le résultat d'une vitesse de division différente à partir d'un stade précoce où les deux tubes paraissent semblables.

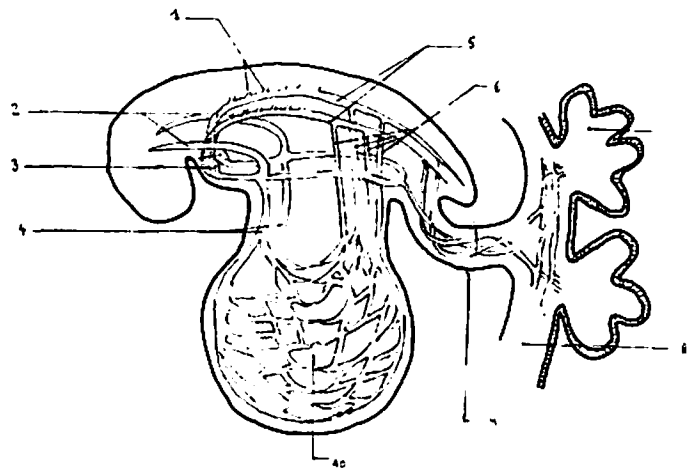


figure 4

- SCHEMA DE L'EMBRYON AU STADE DE LA CIRCULATION "PARALLELE ET SYMETRIQUE" -

1: artères dorsales intersegmentaires, 2: veines cardiaques antérieures, 3: tubes cardiaques primitifs, 4: veines vitellines, 5: aortes dorsales, 6: artères vitellines, 7: villosités choriales, 8: chorion, 9: cordon ombilical, 10: plexus vasculaire du sac vitellin.

- Embryologie des autres viscères -

Sur le plan digestif, l'intestin moyen qui se développe presque entièrement en dehors de la cavité abdominale, dans le coelome du cordon, subit très tôt la première rotation (qui doit concorder avec celle du cordon). Il faut attendre toutefois 35 jours pour que l'assymétrie soit manifeste.

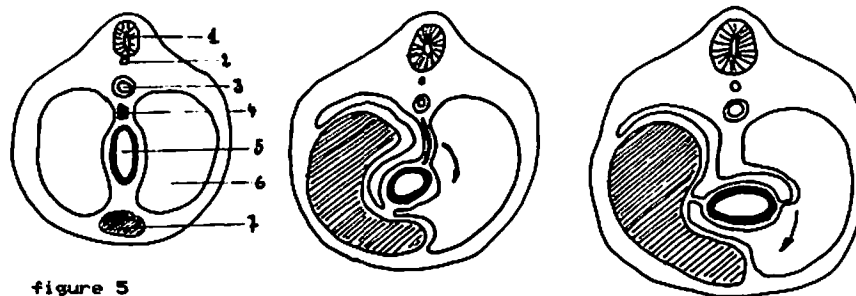


figure 5

- Coupe transversale de l'embryon montrant la rotation de l'estomac et la mise en place du foie -

1 tube neural, 2 chorde dorsal, 3 aorte, 4 mésogastre dorsal, 5 estomac, 6 coelome, 7 bande hépatique.

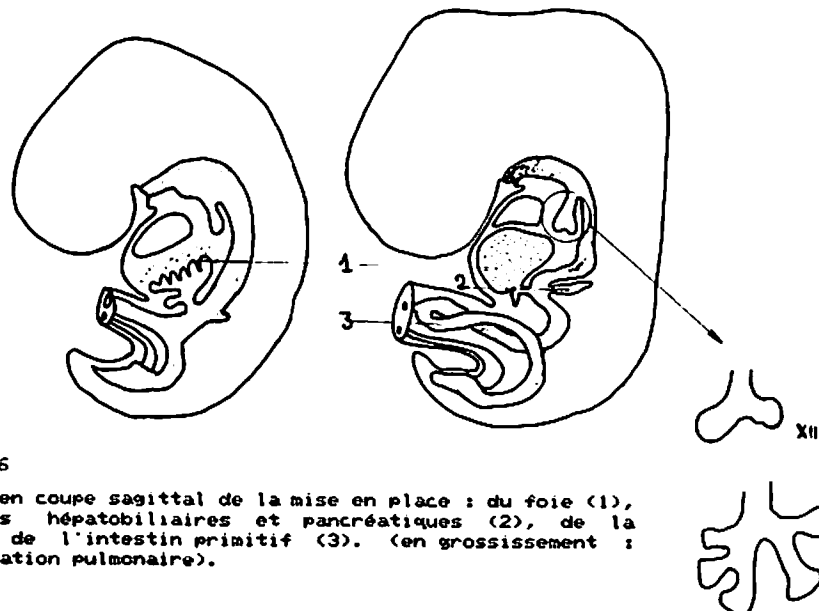


figure 6

- Schéma en coupe sagittale de la mise en place : du foie (1), des voies hépatobiliaires et pancréatiques (2), de la rotation de l'intestin primitif (3). (en grossissement : l'arborisation pulmonaire).

Au niveau pulmonaire, le 28 ième jour les bourgeons pulmonaires représentent les bronches souches droite et gauche, le bourgeon droit est généralement dirigé plutôt caudalement et le gauche plutôt transversalement.



La question principale que nous posons en abordant l'embryologie du situs inversus est : Quand se fait la bifurcation pour que le développement, la morphogénèse soit "normale" mais en miroir ? Pour Duhamel, c'est l'apparition de la ligne primitive et pour Afzelius la direction du battement de cellules serait en jeu.

Tout se fait certainement bien avant la formation des viscères et notamment avant la formation du coeur et de sa boucle consécutive de la fusion des deux tubes. Comme les deux tubes proviennent du mésoblaste para-axial et que ce dernier résulte de l'invagination des cellules de l'ectoblaste, il est fort probable que de part et d'autre de la ligne primitive, il y a des différences qui ne semblent affecter que le mésoblaste puisque le cerveau ne serait pas atteint par l'inversion.

Ces différences, on l'a vu plus haut, ont été confirmées par les expériences de Von Kraft. La fusion, donc la modification de l'état d'équilibre, peut alors entraîner une inversion plus ou moins totale de l'asymétrie.

Chez le rat, c'est le 8-9 ième jour (18-24 ième jour chez l'homme) qui est propice à la modification expérimentale du situs. C'est l'époque où la gouttière neurale débute, le mésoblaste s'étendant sous toute la surface de l'ectoblaste. Cette période est donc un fragile état d'équilibre où il est possible de provoquer des inversions (souvent malformatives). Cela ne prouve en rien toutefois que c'est là que se "décide" le situs qui serait "programmé" bien auparavant.

#### RESUME de la voie embryologique :

Autour de l'axe céphalo-caudal, l'embryon acquiert progressivement une asymétrie droite-gauche. Jusqu'au stade 8-9, il paraît possible de perturber cette disposition, mais en provoquant le plus souvent des malformations associées parce que les possibilités de régulations sont dépassées par la non-spécificité de l'agent destructeur (Rayon X, anticorps,...).

Pour trouver d'autres "outils" utile à la compréhension de cette morphogénèse, nous allons maintenant évoquer quelques exemples d'asymétrie rencontrés dans la nature.

## II-B : LES SYMETRIES ET ASYMETRIES DE LA NATURE

L'hypothèse théorique qui nous a fait choisir cette voie est la notion introduite par Ernest Heinrich Haeckel (1834-1919): "l'ontogénèse récapitule la phylogénèse."

C'est à dire : est-il possible qu'un regard sur les formes de la nature apporte un éclairage sur le phénomène du situs inversus totalis ?.

Avant d'effectuer un survol de la flore et de la faune en s'attachant à observer symétrie et asymétrie, quelques définitions et remarques sont indispensables :

### Hélice dextrogyre (vis - tire-bouchon) :

De type cylindrique ou conique, en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, et en parcourant la surface de révolution, l'hélice s'éloigne de l'observateur qui est en dehors du cylindre ou du cône.

### Spirale :

Le sens de la spirale n'est pas intrinsèque puisqu'il dépend de la position de l'observateur par rapport au plan.

### Stéréoisomère :

Un corps chimique est le stéréoisomère d'un autre si les deux ont une même composition mais une disposition spatiale différente.

### Enantiomorphe :

Deux corps (chimiques) sont énantiomorphes si l'un est l'image de l'autre dans un miroir.

### Chiralité :

Le mot "chiralité" désigne le fait, pour une molécule, un objet, de pouvoir exister sous deux formes inverses optiques (en miroir), comme nos deux mains. [Baillaud, in 28].

Quand on observe la nature, soit il existe une symétrie (plane ou de révolution par exp.) soit il n'en existe aucune.

Souvent toutefois cette symétrie est brisée plus ou moins discrètement par une différence (une dyssymétrie) entre la droite et la gauche.

II-B-1 : Dans le monde inanimé :

Dans l'hémisphère nord, le vortex d'écoulement des eaux dans un lavabo est lévogyre alors qu'au sud il est dextrogyre ; ceci est la résultante des forces dites de Coriolis secondaires à la rotation de la terre.

En biochimie, Pasteur en 1846, en cultivant du *penicilium glaucum*, a mis en évidence des corps (acide tartrique) qui existent sous deux formes avec une même formule chimique : l'un est l'image de l'autre dans un miroir et l'activité optique de polarisation est différente. Il en est de même pour beaucoup d'autres molécules. A partir des isomères optiques du glyceraldéhyde, on a déduit la classification des molécules glucidiques (forme D ou L).

Dans la nature, il n'y a pas équilibre numérique entre les deux formes : ainsi les oses naturels appartiennent à la série D (sauf l'arabinose) ; les acides aminés qui composent les protéines sont de la série L. Cette asymétrie moléculaire est importante car, à cause de la conformation des enzymes, les organismes vivants ne métabolisent que du D glucose.

Récemment on a observé [86], un ADN dont la double hélice est lévogyre, dit DNA z, "artifice" utilisé pour lire autrement les séquences.

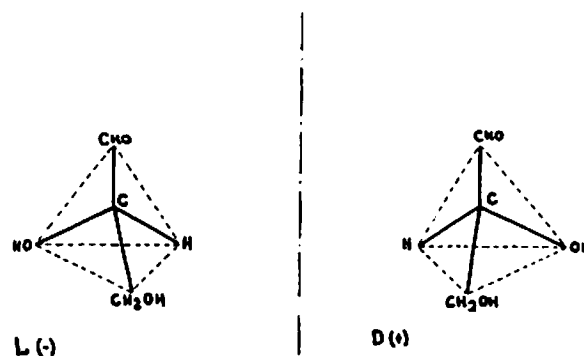


figure 7

- ISOMERES OPTIQUES DU GLYCERALDEHYDE -

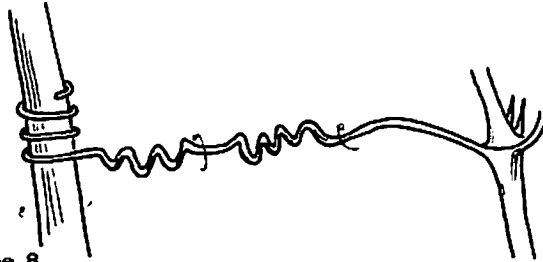


figure 8

- VRILLE de BRYONE -

avec les quatres phases de l'enroulement autour d'un support.

(d'après le Précis de Biologie végétale - Masson -)

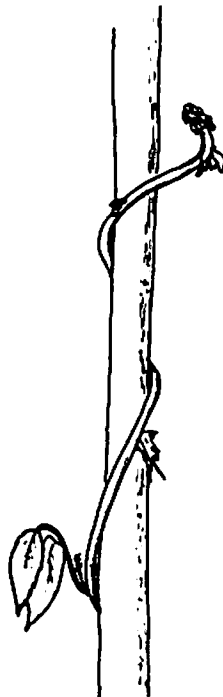


figure 9

- HARICOT -

aspect d'hélice dextrogyre (tige sinistrorse).

## II-B-2 : Le monde des unicellulaires :

Il existe une variété de bactéries (*Lactobacillus ruminis*) qui existe sous deux formes. En effet, dans une culture, 5% d'entr'elles produisent du D(-) acide lactique alors que la majorité produisent du L(+) acide lactique. Ce qui veut dire que le patrimoine enzymatique est différent. *Lactobacillus plantarum* produit une enzyme qui convertit un isomère en un mélange de deux, cette enzyme est appelée racémase.

Sur le plan morphologique, il existe des bactéries type spirochète en forme d'hélice chez qui on pourrait rechercher des individus symétriques, mais il semble qu'il n'existe pas de mutant dont le sens de l'hélice, traditionnellement décrite comme le tire-bouchon soit inversé.

Quand on observe des photos, prises au microscope électronique à balayage, d'un protozoaire du type *Vorticella*, on remarque que son cil, qui est une hélice, est lévogyre ou dextrogyre. (si les photos n'ont pas été inversées, 79).

## II-B-3 : La flore

On peut retenir essentiellement les plantes à vrilles et les plantes volubiles.

Les plantes à vrilles sont des lianes qui s'accrochent sur les supports grâce à ces organes filiformes. (fig 8 ) Les mécanismes mis en jeu sont la circumnutation et le thigmotropisme. On remarque que sur une même vrille coexistent hélice droite et hélice gauche, comme par compensation.

Les plantes volubiles, dont le type le plus connu est le haricot, présentent deux types d'enroulement déterminés génétiquement [fait contesté par Baillaud L. in 28].

Houblon et Chèvrefeuille ont une tige formant une hélice lévogyre, alors que le Haricot et les Liserons présentent une hélice dextrogyre, l'observateur étant en dehors. (fig 9 )

Dans la flore, il existe aussi des symétries localisées (feuilles, fleurs, pollens, spores...) qui sont de type plan ou de révolution.

[dans tout ce qui suit, les informations proviennent essentiellement des nombreux volumes du *Traité de Zoologie* de P.P. Grassé, 65,66].

figure 10  
 - SCHEMA DE L'ENROULEMENT ET DE LA TORSION DES GASTÉROPODES -

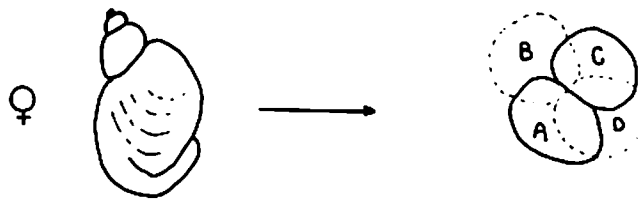
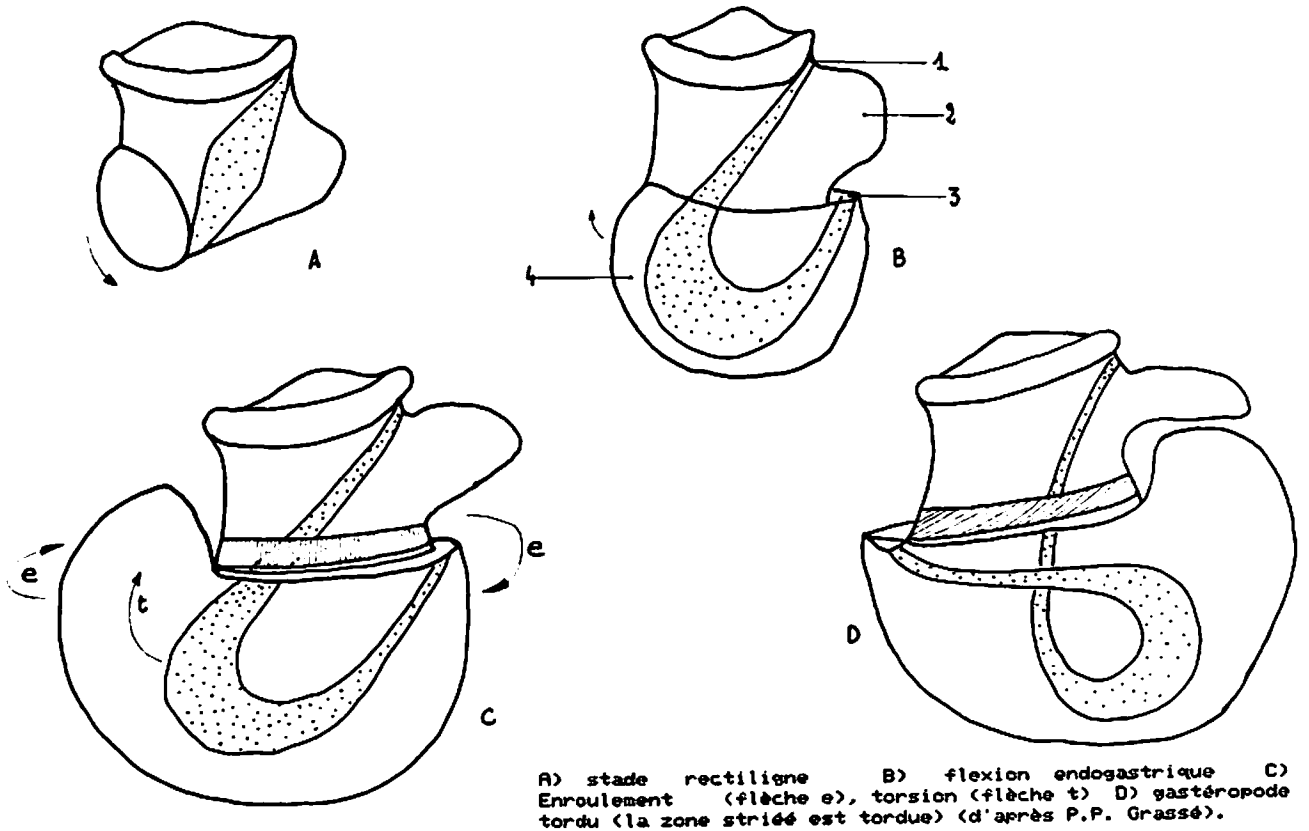
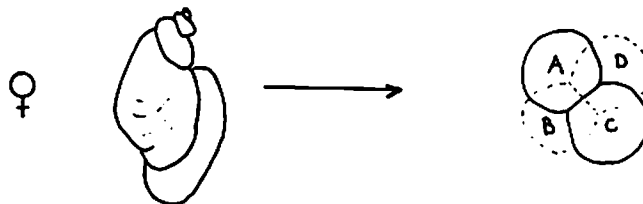


figure 11  
 - Détermination de la position des plans de clivage dans les oeufs de Limnées.- d'après [35]



## II-B-4 : La Faune

L'asymétrie sur laquelle nous allons nous attarder est essentiellement celle des viscères. Mais celle des téguments ou des membres se rencontre chez les insectes (sauterelles, drosophiles...).

Curieusement, au niveau des organes internes, c'est apparemment une acquisition de l'embranchement des vertébrés. Mais il existe quelques exceptions intéressantes : les crustacées, les mollusques et les nématodes.

Les crustacées sont globalement symétriques mais les deux fortes pinces sont dyssymétriques et ont une spécialisation différente sans préjuger du côté. Tantôt la droite, tantôt la gauche sera la pince broyeuse alors que l'autre sera la pince coupante avec une anatomie appropriée. Chez certains homards, les deux pinces ont une grandeur différente et on observe un curieux phénomène de régénération [Ludwig Wilhem cité par Weyl, 169] : Si chez un jeune animal (encore doué du pouvoir de régénération), on coupe la pince droite qui est la plus grande par exemple, la pince gauche prend la morphologie "grande" et la pince droite se régénère selon la morphologie "petite".

Chez les mollusques et plus particulièrement chez le limnée, on sait que la segmentation de l'oeuf de type spirale est en concordance avec le sens de l'hélice (fig 11). Au cours de l'embryogénèse, la structure des viscères subit un certain nombre de rotations rapides (fig 10) qui aboutissent aussi à l'atrophie de certains organes par suite de la pression des organes controlatéraux (rein). Quand on observe ce phénomène, même s'il est très différent, on peut évoquer la torsion de l'intestin primitif chez les vertébrés. Cette torsion serait d'origine génétique et ne serait pas influencée par le génome masculin : une femelle dextre n'engendre que des individus dextres, même si le mâle est senestre...

Les limnées sont dits amphidromes car coexistent, en un même endroit ou dans des lieux différents, des individus dextres et senestres. Boycott et Diver (1923) ont suivi les *Limnaea peregrina* normalement dextres mais dont une variété est senestre ; ils les ont croisés entr'eux et ils concluent que la sinistrosité se comportent comme un caractère récessif.

*L'ascaris megaloccephala* (ascaris du cheval) est le "matériel cytologique" sur lequel Van Beneden a découvert le mécanisme

intime de la fécondation. Comme chez le mollusque on a beaucoup étudié les relations entre la segmentation de l'oeuf et l'asymétrie droite-gauche de l'adulte (certaines parties du système excréteur). On conclut que l'oeuf contiendrait au stade à une cellule des "agents" capables de déterminer les changements de directions des divisions qui orientent les axes de l'embryon.

En effet, dès le stade à 6 cellules, l'aspect de l'oeuf se modifie discrètement de telle sorte que, entre le côté droit et le côté gauche et selon l'orientation de la division des cellules dorsales, dans 2% des cas apparaîtraient des formes en situs inversus (en miroir).

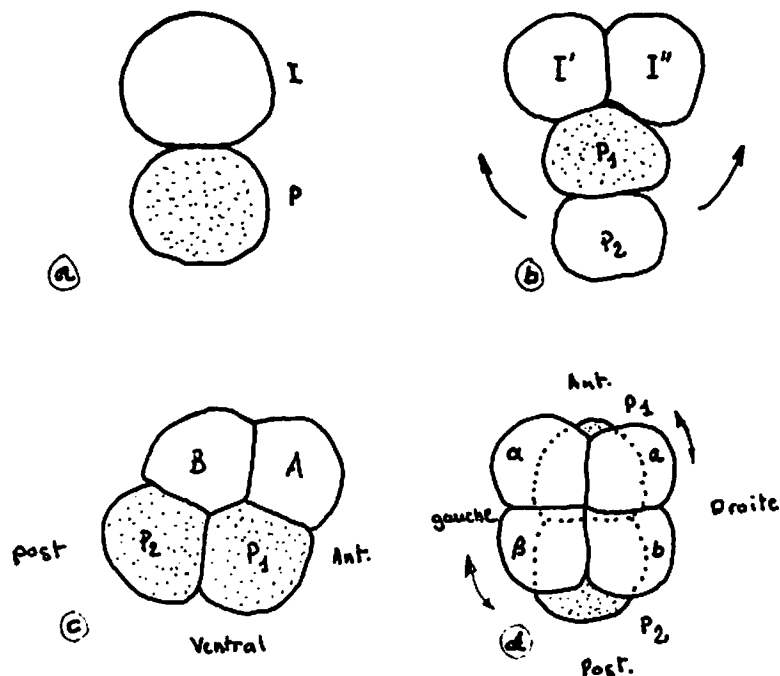


figure 12  
-Segmentation de l'oeuf d'Ascaris -



## II-B-4(2) : Les vertébrés

a) Plus on "monte" dans l'arbre de la phylogénèse, plus l'apparition de la symétrie bilatérale (du point de vue morphologie visible) se fait tardivement au cours de l'ontogénèse. Ainsi chez les amphibiens (*Xenopus laevis*, *Rana*) la polarité de l'oocyte est confirmée après la fécondation par la symétrie bilatérale du croissant gris. [48]

Chez les oiseaux, le sens de l'axe céphalo-caudale du germe s'établit au cours de la progression de l'oeuf fécondé dans le canal génital. Il n'est donc acquis qu'au stade blastula.

Chez les mammifères, l'apparition de la ligne primitive est la première manifestation de la symétrie bilatérale.

b) Dans le sous-embranchement des agnathostomes, seul le coeur est vraiment asymétrique (fig 14), d'une asymétrie plus marquée que chez les gnathostomes.

Rappelons que le coeur n'est pas véritablement un organe impair et symétrique car il est la pompe de deux circuits différents qui s'individualisent au cours de la phylogénèse en circuit veineux et artériel. Mais parfois l'aspect anatomique atténue cette asymétrie (coeur du requin fig 13).

Cette asymétrie se fera toujours de telle façon que les cavités veineuses soient traditionnellement à droite. Et même s'il existe des variations dans le devenir des gros vaisseaux et notamment des arcs aortiques [21] (fig 15), l'asymétrie fonctionnelle du coeur est toujours la même. Le "programme" de la morphogénèse se fait donc toujours d'une manière identique et non aléatoire pour transformer un circuit sanguin symétrique (fig 4) en un circuit asymétrique incluant les organes d'oxygénation du sang.

La rotation du tube digestif primitif apparaît d'une façon importante chez les mammifères, elle intéresse essentiellement l'estomac et l'intestin terminal. Cette rotation autour du canal vitellin est en relation directe avec la rotation du cordon ombilical.

Chez tous les vertébrés, nous n'avons pas pu mettre en évidence de variation de ce situs (comme chez les mollusques), sauf dans des cas expérimentaux ou sporadiques chez un chat [160], un veau [8] ou un chien [34] et la souris iv-iv.

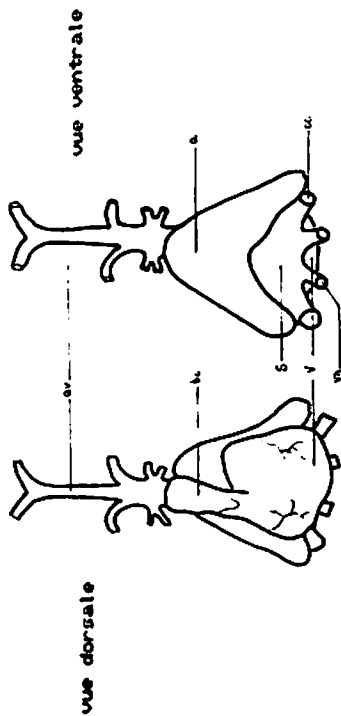


figure 13  
- Coeur de *Squalus acanthias* -  
a = atrium cc = canal de cuvier bc = bulbe cardiaque av = aorte ventrale s = sinus u = ventricule vh = veine hépatique

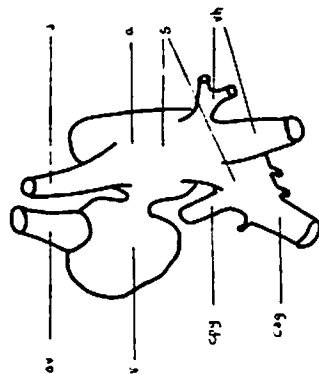


figure 14  
Coeur de *Myxina* (agnathes)  
av = aorte ventrale j = veine jugulaire impaire v = ventricule a = atrium cpj, casj = veines cardinales post. et ant. s = sinus vh = veines hépatiques

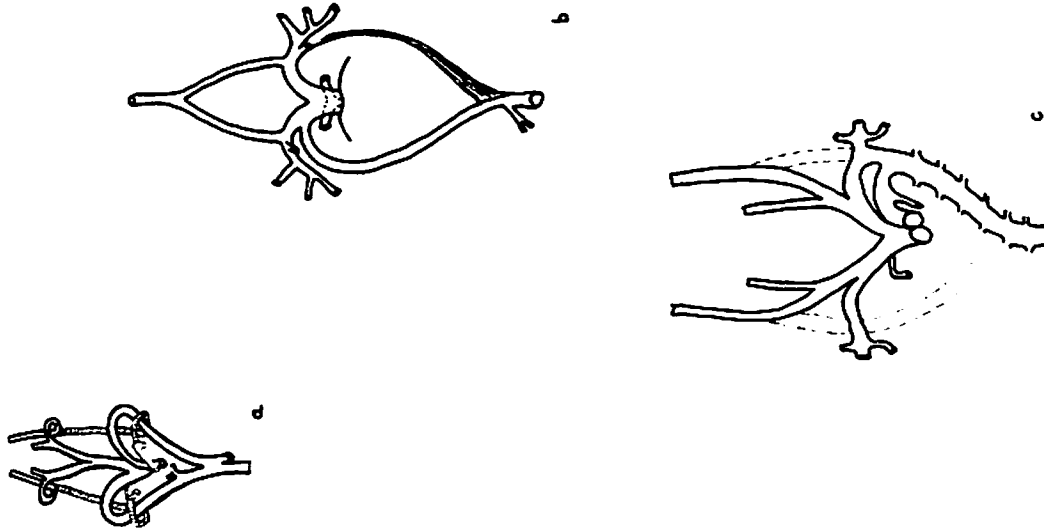


figure 15  
- LES ARTÈRES ET AORTES - (vue de face)  
a) Reptile (saurien *Varanus*) b) Diseaux c) Mammifères en fin d'embryogénèse [65]

## II-B-5 :

Que retenir et conclure de ce survol des phénomènes de la nature ? :

Le monde n'est pas symétrique, et ce n'est certainement pas le résultat de la rotation terrestre ou solaire qui a favorisé une des deux conformations isomériques des molécules biochimiques naturelles à la différence des molécules obtenues par synthèse. A propos des molécules Weyl écrit ceci : "... une autre hypothèse serait d'admettre que le développement a réellement commencé à partir d'une distribution de formes énantiomorphes, mais qu'il s'agit là d'un équilibre instable qu'une légère perturbation due au hasard, a suffi à détruire." La question reste ouverte !.

En botanique et en zoologie il existe dans l'ensemble, une constante (programmée) du situs de l'asymétrie ; cette asymétrie est liée dans la faune à la fonction des organes en cause et curieusement si le situs change globalement, la fonction n'est pas perturbée.

La transmission est souvent exposée comme ayant un caractère récessif.

La finalité du situs solitus est difficile à mettre en évidence mais peut-être n'y a-t-il pas de finalité mais plutôt un asservissement à un équilibre plus stable pendant l'ontogénèse. Si l'inversion se produit, l'ontogénèse se poursuit sans toutefois être perturbée.

On confirme aussi ce qu'on avait constaté en embryologie : le situs se met en place très précocément, et, comme chez le rat, il est modifiable jusqu'à un certain stade. Chez le homard, seule la période de régénération, permet les sections qui inversent la morphologie des pinces.

Remarque :

La signification du situs inversus totalis n'est pas tout à fait la même pour les vertébrés et pour les invertébrés. En effet, chez les mollusques, c'est la globalité de l'individu qui est atteint alors que, chez les cordés seul le mésoderme semble atteint. La corde et l'axe neural prennent alors le rôle d'un repère. Les axes céphalo-caudal et antérieur-postérieur sont stables, seul l'axe droite-gauche change dans le situs inversus. Tout se passe comme si la "perception de cette orientation était perturbée pour les cellules et groupes de cellules qui formeront les viscères." En somme, tout se passe comme pour un entrepreneur qui construit deux

maisons jumelles et en miroir ; il utilise les mêmes matériaux mais seul l'axe  $xx'$  du repère Oxyz est interprété de manière différente pour chacune des deux maisons.

Du point de vue théorique, on peut dire que la voie d'observation de la nature est analogue à la voie embryologique. Ce sont essentiellement des démarches où l'on compile des informations que l'on classe selon des choix. Mais à l'évidence, ces voies n'apportent pas de réponses satisfaisantes et de plus elles ne suggèrent pas par elles-mêmes une théorie de l'asymétrie et de l'organisation des phénomènes qui en sont responsables.

Nous allons aborder maintenant la voie dite topologique qui fait partie de la démarche nouvelle de la biologie théorique. On y cherchera des outils de réflexion pour observer un phénomène qui est loin de dévoiler son mystère. En effet, il ne suffit pas de dire : "c'est programmé." ou "c'est l'ADN", car même si une telle affirmation est en partie vraie, il est plus intéressant de tenter de mieux comprendre. Pasteur n'a pas du jour au lendemain relié la déviation lévogyre ou dextrogyre de l'acide tartrique à l'aspect moléculaire.

Nous demandons l'indulgence des spécialistes de ces disciplines nouvelles [3,28] mais, nous le verrons, ces dernières, notamment grâce à René Thom qui commence à s'intéresser au situs inversus, nous réservent des interrogations inattendues.

## II-C : TENTATIVE DE MODELISATION (THEORIE DES CATASTROPHES)

"En biologie comme dans les autres disciplines, la science est toujours en quelque sorte un ART DU SIGNE, une recherche des quelques caractères qui résument à eux seuls une multitude d'autres caractères qui leur sont forcément liés. Le mot ART est ici employé volontairement car tout effort vers une connaissance, même non reconnue comme scientifique ou "exacte", participe à cette recherche des signes, c'est à dire des facteurs significatifs d'une réalité plus ou moins inaccessible. Et le choix initial des voies à explorer pour parvenir à ces connaissances demeure même en science, une affaire de pratique ou d'intuition, non entièrement logique. La véritable différence entre la science et les autres domaines de la connaissance réside dans le fait que, une fois les voies d'explorations choisies, l'approche scientifique bénéficie pour progresser de la rigueur accrue qu'apportent les instruments théoriques dans l'interprétation des observations."

Ainsi s'exprimait Pierre Delattre en octobre 1982 au colloque sur la biologie théorique et la médecine [3].

Notre intuition de départ, en observant la perfection globale de l'image en miroir du situs inversus totalis, était que le programme épigénétique "changeait" de côté. Par l'embryologie, on a pu confirmer en partie cette idée, et de même que par le survol phylogénétique.

Mais de la stabilité des asymétries, existe-t-il une théorie ?

Les travaux de René Thom, mathématicien et topologiste, ont retenu notre attention et en particulier son livre "Stabilité structurelle et Morphogénèse" [147].

Les mathématiques existent déjà en médecine : les probabilités en génétique ou les statistiques en épidémiologie, ainsi que l'analyse compartimentale en pharmacocinétique.

La topologie est une voie de recherche qui vise à réduire et à modéliser des phénomènes où plus de 100 paramètres sont en jeu.

C'est le domaine des mathématiques le plus difficile à caractériser d'une façon précise et concise. C'est un mode de pensée innovant et déroutant pour nos esprits formés à l'espace à deux ou trois dimensions de la géométrie. Le niveau d'abstraction est assez semblable à la théorie des ensembles. C'est en somme une abstraction commune qui unifie les champs de l'algèbre et de la géométrie.

On utilise déjà la réduction des paramètres en taxinomie en recherchant des caractères pertinents, que l'on s'efforce de réduire au nombre minimum. De l'association de cette pertinence, on désire rendre compte d'une espèce animale par exemple. C'est toutefois une méthode tâtonnante comme le montre les hésitations dans l'attribution d'un animal à une espèce.

La théorie des catastrophes développée par René Thom utilise la topologie ; elle a pour but de montrer que l'on peut réduire les paramètres d'un phénomène (morphogénétique par exemple). Cette réduction ne détruit pas pour autant la multiplicité des phénomènes réellement en cause, notamment s'il existe dans le système des changements brutaux apparemment discontinus.

Exemple :

La larve d'étoile de mer a globalement une symétrie bilatérale alors que la forme adulte en a une de forme pentagonale. Il y a donc à un moment une discontinuité. René Thom expose un modèle où, en changeant quelques paramètres, on peut passer d'une symétrie à l'autre. [118].

Il explique ainsi sa démarche :

"de l'examen macroscopique de la morphogénèse d'un processus, de l'étude locale ou globale de ses singularités, on s'efforcera de remonter à la dynamique qui l'engendre."

"La théorie des catastrophes doit aider à interpréter ces structures, car elle décrit les contraintes de base et universelles de la stabilité imposée aux mécanismes épigénétiques."

Stabilité qui est frappante dans les formes de la nature...

"La méthodologie biologique profite de la sémiologie que constitue la théorie des catastrophes : on en déduit certaines caractéristiques d'un système dynamique sous-jacent de la forme de l'ensemble des paramètres qui en provoquent un changement d'état, paramètres et changements étant éventuellement réalisés et observables sous formes de morphologies dans l'espace usuel". [Kergosian in 3].

Ainsi René Thom propose des modèles pour des phénomènes comme la gastrulation et la neurulation jusqu'à la céphalisation [147]. En [148] il expose une théorie sur l'origine du coeur et de ses battements, ces derniers étant fortement liés aux conditions anatomiques et morphogénétiques.

Ce n'est pas notre propos d'exposer ces modèles, mais on peut retenir leurs caractères séduisants par le peu de paramètres en jeu

et par le nouveau regard qu'ils invitent à porter sur des phénomènes que l'on analyse souvent par petits bouts. Ce qui rejoint la préoccupation des biologistes qui s'étonnent de la "petitesse" du code ADN devant l'immensité des "constructions". [C.H Waddington in preface de 147].

Nous avons posé à René Thom le problème que pose le situs inversus totalis qui s'inscrit dans le vaste domaine des asymétries de la nature. Ses réponses, qui contiennent beaucoup de questions, montrent qu'une voie de recherche est ouverte. Cette voie de recherche a besoin encore de l'observation des biologistes en particulier au niveau de la segmentation et des phénomènes dynamiques des plans cellulaires.

Sur l'oeuf de l'ascaris, on observe une asynchronie des mitoses et des glissements cellulaires qui aboutissent à une asymétrie.

Voici ce que suggère René Thom :

"Peut-être que la géométrie de ces ondes de mitoses brise déjà la symétrie bilatérale. En ce cas ce serait au niveau des communications intercellulaires, dans une polarité spécifique à une direction de clivage qui serait exprimée moléculairement, qu'il faudrait rechercher le premier symptôme du situs inversus et des dérèglements apparentés."

Voilà qui ressemble aux idées de Layton ou d'Afzelius, la cytostructure impose un aspect des mouvements cellulaires comme l'ont montré des expériences de cultures de cellules embryonnaires. La stabilité des formes étant liées à la structure du type de cellules.

"... le biologiste doit donc, au départ, postuler l'existence d'un déterminisme local pour rendre compte de tout microphénomène partiel intérieur à l'être vivant, et tenter par la suite, d'intégrer tous ces déterminismes locaux en une structure globale cohérente et stable. De ce point de vue, le problème fondamental de la Biologie est un problème de Topologie, car la Topologie est précisément la discipline mathématique qui permet le passage du local au global...".

Dans une autre lettre, dont voici quelques extraits, René Thom propose un modèle pour le phénomène des 50% de situs inversus totalis chez les souris mutantes (iv-iv) ou dans le syndrome des cils immobiles. Mais il reste d'abord sceptique sur l'exactitude de cette égalité 50%-50%. Nous verrons plus loin que son intuition peut être confirmée par la relecture des données actuelles.

La base de son raisonnement est l'expérience de Spemann et Falkenberg [139] où ceux-ci avaient remarqué que seule la moitié droite de l'oeuf de triton obtenue par coupure, génère souvent un situs inversus totalis alors que la moitié gauche se reconstitue toujours en un situs solitus. L'époque où cette coupure est "efficace" est discutée par certains biologistes, mais globalement le phénomène d'apparition du situs inversus totalis à partir de la moitié droite reste valable.

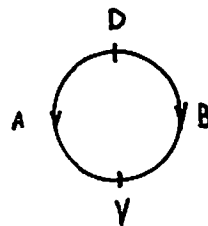
René Thom insiste sur le fait que le modèle présenté ci-dessous, est une première ébauche. Il faut donc considérer que des corrections ultérieures seront nécessaires avant une validation définitive du modèle. En effet, il manque encore actuellement des outils expérimentaux. Mais, comme nous le rappelle Delattre [3], seul un dialogue -théorie, expérimentation- peut faire progresser la connaissance.

"... Du point de vue mathématique, ce qui caractérise l'orientation du situs, ce n'est pas comme on pourrait croire, une dominance Gauche > Droite (ou l'inverse). C'est bien plutôt- ainsi que vous l'avez suggéré dans votre première lettre le choix d'un sens hélicoïde de rotation autour de la verticale (du gradient céphalo-caudal). Il y a à cela une raison directement inspirée de l'EntwicklungsMechanik de Roux. Si l'on en croit ce que dit Herman Weyl..., la brisure de la symétrie bilatérale serait essentiellement due au fait que certains organes axiaux de l'embryon (d'origine mésodermique ou endodermique, car le système nerveux dorsal échappe à cette "catastrophe"... ) à savoir le tube digestif et l'aorte, acquièrent une longueur supérieure à la longueur totale de l'organisme; pour accommoder cette longueur exédentaire, la voie mathématiquement la plus simple est de remplacer le segment vertical par une hélice circulaire tracée sur un cylindre ayant pour axe ce segment. Un tel phénomène est connu en Mécanique; on a vu lors d'explosions atomiques un pilier vertical soumis à un choc de compression également verticale prendre sous la contrainte une structure spiralée, en hélice de tire-bouchon. Ceci est un phénomène typiquement tri-dimensionnel. A



deux dimensions, on a le phénomène des ondulations planes comme les méandres des rivières (qui "serpentent".)

"Je serais tenté de penser que le sens de cette hélice est lié à la présence, dans les tissus d'origine mésodermique, d'un facteur "dorsalisant"(ou son opposé, "ventralisant"). Toutes les fois qu'il y aurait dans l'embryon formation canalisée (chréode !) d'une structure tubulaire ayant pour axe le gradient céphalo-caudal cette structure aurait tendance à spiraler hélicoïdalement dans le sens qui pourrait (conjecturalement !) provenir du mécanisme suivant ;



"Soit  $VADB$  le cercle coupe horizontale de ce tube cylindrique ( $D$  méridien dorsal,  $V$  méridien ventral). Soit alors  $g(\theta)$ , en fonction de l'abscisse angulaire  $\theta$ , la densité "du facteur dorsalisant"; on fait alors la masse totale du facteur  $g$  selon les deux demi-cercles  $VAD$  et  $VBD$ .

Le demi-cercle de masse la plus grande impose alors son sens de rotation. (comparer les deux intégrales positives :

$$\text{via } A_D \int_V^V g(\theta) d\theta \quad \text{via } B_D \int_D^V g(\theta) d\theta$$

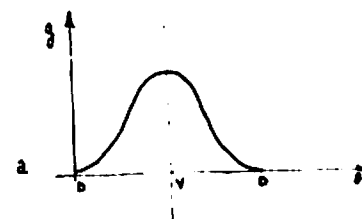
"Il en résulte que si, paramétré par le gradient  $X$  (gauche-droite), une lame de tissu mésoblastique est génétiquement déterminée à fabriquer un tube le long d'une verticale définie par l'abscisse  $x=x_0$ , ce tube pourra spiraler dans le sens gauche ou droit selon le signe de la dérivée  $g'(x_0)$ .

Considérons d'abord ce qui se passe en embryologie normale (dans le cas, toujours, d'une blastula sphérique). Soit  $V$  le méridien ventral de cette blastula,  $D$  le méridien dorsal. S'il y avait une symétrie bilatérale parfaite, le facteur ventralisant de densité

$g(\theta)$  aurait sa concentration nulle en  $D$ , maximum sur  $V$  (fig a).

En réalité, du fait de la brisure de symétrie déjà présente dans la blastula, la courbe de densité  $g(\theta)$

a son maximum à droite de  $V$  (fig b), en sorte que les tubes axiaux, situés sur le méridien  $V$ , seront affectés d'un sens de spiralisation défini par le



signe de la dérivée  $g'(\theta)$ , si  $\theta = 0$  définit  $V$ . Soit  $g'(\theta)$  positive, pour le site normal. Ce décalage du maximum de la fonction  $Vg(\theta)$  vers la droite affecte essentiellement le mésoderme latéral, et ceci probablement d'autant plus que le tissu mésodermique s'est éloigné de l'axe primitif.

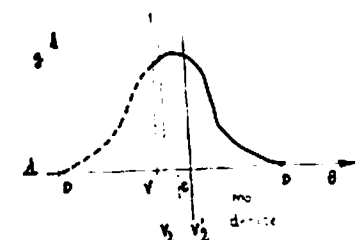
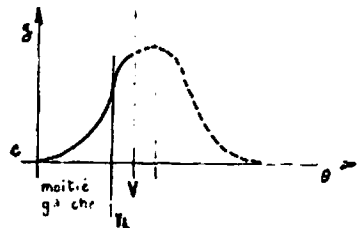
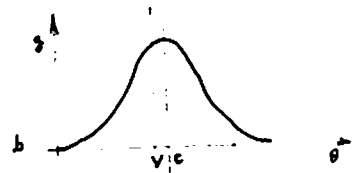
Dans l'expérience de section symétrique de la blastula selon le sens de symétrie DV, on peut admettre qu'après guérison de la plaie, il y a une certaine régulation des positions  $V_1$ ,  $V_2$  pour les organismes issus de la partition :  $V_1$  vers la gauche de  $V$  sur l'axe primitif,  $V_2$  vers la droite. Si on admet alors que la courbe  $g$  est seulement affectée par troncation, avec une régulation négligeable sur la partie cicatricielle du plan de section, on voit que :

$g'(V_1)$  sera positif comme  $g'(\theta)$  (site direct pour la moitié gauche (fig c)). Pour  $g'(V_2)$  on pourra avoir ambiguïté, suivant que  $V_2$  est à gauche ou à droite du maximum  $c$  de  $V$  (fig d). L'égalité 50%-50% entre les sites exigerait que la nouvelle position  $V_2$  soit en moyenne le maximum de  $c$  de  $g(\theta)$

A priori, il est difficile d'imaginer un mécanisme qui conduise rigoureusement à cette égalité..."

Nous allons reprendre les résultats statistiques obtenus par Layton sur la souris (iv-iv). Ils sont de trois types parce que l'âge des souris à l'autopsie varie du stade adulte au stade embryonnaire.

âge	total exa.	solitus	incertus	inversus	% inv/s
adulte	787	385		402	51,1%
N. nés (avec malf. cardiaques)	24	35 10		17 7	
Embryons (de 11 j.)	58	(1/2)	10	(1/2)	



Le tableau ne comprend que des données explicitement indiquées dans l'article.[55]

C'est surtout le taux de situs inversus chez les souris adultes qui va dans le sens de l'interrogation de René Thom. On remarque de plus que les situs solitus seraient plus importants aux époques précoces et que, du fait de la mortalité, ils diminueraient en nombre avec la croissance du souriceau.

Chez l'homme il est difficile de trouver des statistiques sur d'aussi grand nombre et seul les cils immobiles sont un marqueur de l'homozygotie d'où l'intérêt de l'étude de Moréno et Murphy décrite dans la première partie [157]. En effet dans la relecture des familles de Kartagener au lieu d'avoir une incidence de 0.125, selon les méthodes de calcul, il trouve 0.124 (0.0159 standart error) ou 0.126 (0.0162 standart error).

Dans le tableau suivant, nous avons regroupé les premières données montrant le rapport cils immobiles avec ou non situs inversus. On observe des différences mais les chiffres sont trop petits pour être comparés avec ceux de la souris iv-iv.

Auteurs	ref	Situs InVersus	Solitus	total
Afzelius	6	20	16	36
Monnet	109	2	1	3
Turner	151	10	11	21
Bergstrom	25	2	2	4
Rooklin	128	0	2	2
Hansen	69	2	0	2
Withelaw	170	5	1	6
		41	33	74

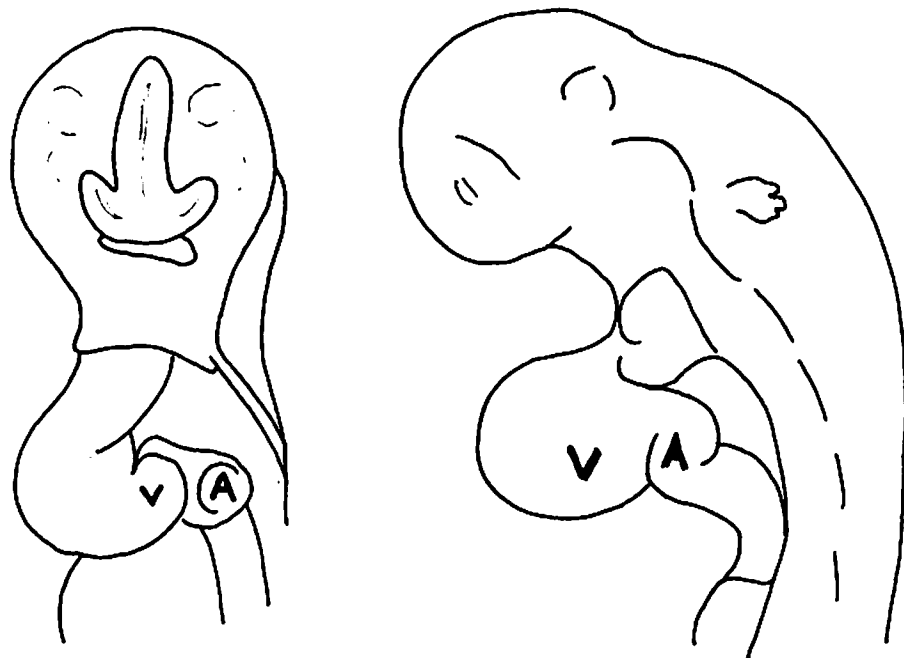
Dans nos questions à René Thom, nous avons évoqué le problème de la présence du taux d'hétérotaxie important dans les souris *iv-iv* que l'on rencontre aussi dans certaines fratries où on voit en plus des cils immobiles des polysplénies ou asplénie. Et je lui suggérais le terme de syndrome du situs aléatoire.

Voici sa réponse:

"..Dans un modèle de ce genre, il y aurait possibilité théorique d'avoir SIMULTANEMENT les deux types d'accidents que vous avez évoqués dans votre lettre: si la valeur moyenne de l'abscisse du nouveau méridien ventral  $V_2$  tombe franchement à gauche, alors tous les viscères du deuxième individu spiraleront dans le même sens, et il y aura soit site direct ( $V_2 < 0$ ) soit site inverse ( $V_2 > 0$ ). Si au contraire cette valeur est voisine de  $(c)$ , alors certains tubes spiraleront dans un sens, d'autres dans l'autre sens, et on pourra s'attendre à quelques pathologies dans l'arrangement des viscères (site aléatoire...).".

Nous verrons plus loin ce problème de parenté du situs inversus totalis avec les autres syndromes à hétérotaxie avec les hypothèses de Layton.

...



- Aspect extérieur de l'embryon au stade XI (d'après une photo in 112).

Le modèle de Thom ne préjuge pas du mécanisme biochimique mais propose une théorie du phénomène 50%. (Des études sont nécessaires pour "approcher" ce "facteur dorsalisant", son installation et le stade de la "troncation").

La tératologie expérimentale faite par Spemann est une source de modèles qui met en évidence le pouvoir régulateur et la force morphogénétique qui nous instruisent sur la mécanique du développement (Entwicklungsmechanik). Thom pour la moitié droite de la courbe des gradients met en évidence le "conflit" des vecteurs dorso-ventraux ( $V_2$ ,  $V'_2$ ) de part et d'autre de l'axe  $c$ . Si ceux-ci sont "loin" de  $c$  le choix se fera entre solitus ou inversus mais s'ils sont près alors ambiguïté (ambiguus). Ce conflit de "force" avait été déjà entrevu dans l'expérience sur les homards. On entrevoit ici la possibilité de deux systèmes probables de codage ; l'un initierait ou non le choix du plan de troncage, l'autre plus complexe "positionnerait" le maximum de la courbe plus ou moins loin de l'axe anatomique dorso-ventral.

Sur ce sujet, les études topologiques n'en sont qu'à leurs débuts et les modèles grâce aux observations des différentes disciplines pourront s'affiner.

**CATASTROPHE** : Dans la morphogénèse d'un processus, on observe des singularités, des discontinuités dans l'apparence des phénomènes. Ces changements de forme sont classifiés et appelés catastrophes. "le propre de toute forme, de toute morphogénèse, est de s'exprimer par une discontinuité des propriétés du milieu." Les accidents locaux de la morphogénèse sont appelés catastrophes élémentaires. (voir page 84 et suivantes in [149]).

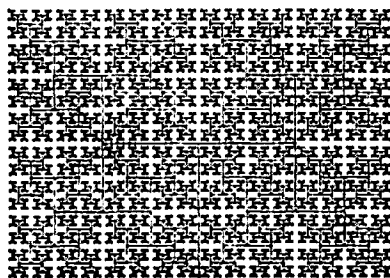
**CHREODE** : "la signification d'une chréode n'est autre que la structure topologique des catastrophes qu'elle contient". (voir page 24 et suivantes in [149]).

## II-C-2 : Les facettes fractales de l'anatomie :

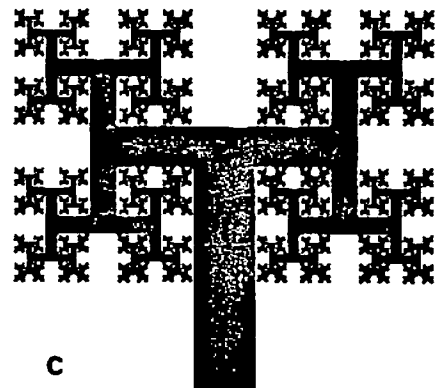
Tel est le titre de l'article de Benoit Mandelbrot [in 28] où il expose la construction d'un objet "fractal" : le poumon. Il propose le terme de "fractal" parce que dans un objet une partie se déduit d'une autre par un rapport homothétique (une fraction). Ainsi dans son modèle de poumon, les branches qui bifurquent d'une branche initiale sont dans un rapport de  $1/2$ .

Du modèle A au modèle D, il a modifié différents paramètres pour que comme dans la réalité la surface des alvéoles remplisse presque la cavité et que la membrane reste finie. Il a dû pour cela introduire une asymétrie (de C à D). Même si comme il le signale la géométrie des grandes bronches et de la trachée est imparfaite, nous retiendrons la démarche théorique et surtout cette notion qu'il faut introduire une ASYMETRIE pour optimiser. Ce qui va tout à fait dans le sens des observations que l'on fait dans différents domaines de la nature.

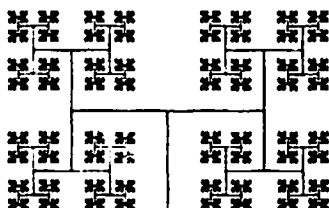
Les mathématiques, alliées avec les outils puissants de l'informatique n'ont pas fini de nous réserver des espaces inconnus et des outils pour mieux comprendre ou observer la biologie...!.



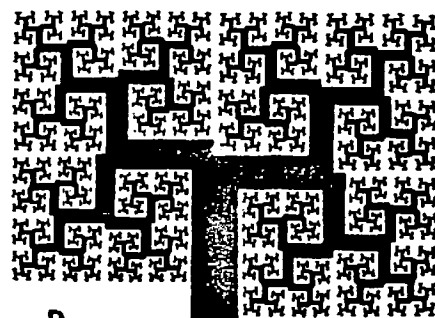
A



C



B



D

## II-D :

Cette exploration dans ces trois directions qui se recoupent souvent, nous autorise maintenant à émettre une série d'hypothèses dans une troisième partie.

Les plus probables concernent le type de transmission avec le phénomène 50%, le modèle animal et les constatations chez l'homme se recoupant bien.

Les autres sont beaucoup plus spéculatives mais elles posent surtout le problème de l'asymétrie et de sa mise en place, de sa dynamique et de sa finalité. René Thom nous a proposé un modèle, nous essayerons de repérer des "engrenages" pour le mécanisme mais il reste tant d'incertitude sur la "globalité" d'un système biologique en genèse ! En d'autres termes, comment une cellule, un groupe de cellules perçoivent-ils les voisines et "s'organisent"-ils pour s'orienter selon une direction, un plan, un volume. [28]

Dans sa conclusion d'un article sur les expressions cliniques du syndrome des cils immobiles, Turner-Peter [151] disait que le situs inversus n'est pas une partie essentielle du syndrome. C'est vrai sur le plan nosologique mais non pour la morphologie pathogénique et les problèmes de parenté probable.

## TROISIEME PARTIE



### III-A : Origine, transmission, et génétique du situs inversus

Dans la revue de la littérature, même s'il y a des hésitations notamment à cause des jumeaux en miroir, nous avons vu que la plupart des auteurs évoquent en premier lieu la transmission d'une mutation à caractère récessif autosomique.

Ils avancent essentiellement deux arguments : le caractère horizontal du trait dans les familles (p. 39) et l'augmentation du taux de consanguinité. Un troisième argument va dans le même sens si on observe les taux d'incidence dans les différents pays. C'est l'augmentation du taux dans les îles (Japon, Sri Lanka) ou les isolats [6] où le phénomène d'endogamie est bien connu.

Dans l'enquête sur les phénomènes de la nature, tout va dans le sens d'une "programmation" génétique du situs, de la flore à la faune. Particulièrement chez la drosophile, on a mis en évidence le caractère récessif du gène et même sa localisation sur les chromosomes.

C'est pourtant la souris iv-iv étudiée par Layton qui apporte un argument de poids et qui souligne les particularités de la transmission. En effet, l'apparition à un taux d'environ 50% du situs inversus chez les souris homozygotes est une explication plausible des jumeaux en miroir, car la division de l'oeuf se fait avant la détermination aléatoire du situs.

La rareté des fratries où il y a deux cas ou plus de situs inversus totalis s'explique aussi par cette manifestation à environ 50% du situs inversus totalis, les sujets homozygotes pouvant être en situs solitus.

Dans de nombreux cas sporadiques, il n'existe aucun argument pour la consanguinité. Même si l'hypothèse d'une mutation nouvelle ou d'un concours de circonstance créant une homozygotie reste valable, avec les constatations de l'embryologie corroborées par la tératologie, il n'est pas interdit de penser que des facteurs exogènes puissent intervenir.

En effet on sait que chez le rat, jusqu'au 8 ième jour (stade 9 chez l'homme) le situs global peut être modifié par une irradiation ou l'intervention d'anticorps. Mais la rareté d'un situs inversus totalis sans malformation est telle que les doutes sont grands.

Une théorie qui apparaît souvent est celle du double monstre. Nous n'avons pas compris pourquoi elle a été si bien reçue car toutes les expériences de parabiontes l'infirmement en grande partie. Von Kraft va bien dans le même sens : selon lui, les quelques perturbations du situs ne doivent être considérées que comme des ruptures d'équilibre de l'épigénèse de chaque monstre influencé par l'autre (la ligne primitive est déjà apparue). Chez l'homme, pour les siamois, rares sont les véritables inversions totales selon les critères définis au début. Nous n'en avons pas observé sur les documents. Les expériences sur le triton (au stade blastule) par Spemann pourraient aller dans ce sens, mais elles seraient alors tout à fait contradictoires avec les constatations sur les centaines de souris iv-iv. Morrill, en 1919 [in 81], qui avait été le défenseur de cette théorie, proposait l'idée qu'un composant du double disparaissait et devenait une tumeur...

Dans ce cas, comment expliquer les jumeaux tout deux en situs inversus totalis..? Viendraient-ils de quadruplés ???

Cette théorie est donc sujette à caution. La transmission génétique à caractère de récessivité autosomique est donc le modèle le plus probable.

Outre la souris iv-iv, le syndrome des cils immobiles est l'autre modèle dont nous allons parler maintenant.

UNE CONSEQUENCE importante de l'apparition de l'entité anatomo-clinique "situs inversus totalis" chez environ 50% des sujets est que les sujets HOMOZYGOTES sont dans une fratrie presque DEUX fois plus nombreux.... Il existe donc des sujets porteurs du trait et qui s'ignorent tels.

## II-B : SITUS INVERSUS TOTALIS ET SYNDROMES APPARENTES

Dans les définitions évoquées dans l'avant-propos, on constate qu'ils existent divers syndromes dans lesquels le situs inversus est en cause. Existe-il des parentés entre ces syndromes ? S'il y a des analogies anatomiques, y en a-t-il aussi sur le plan génétique ? L'analyse de ces parentés peut-elle nous apporter des informations sur le plan pathogénique ?

### Le syndrome des cils immobiles :

Nous avons vu que dans moins de 20% des cas, les sujets porteurs d'un situs inversus totalis présentaient en plus les deux autres éléments de la triade de Kartagener. Afzelius ayant mis en évidence le rôle des cils immobiles dans la pathogénie des signes des voies respiratoires du syndrome de Kartagener, a élargi ce syndrome en incluant les sujets qui n'ont pas un situs inversus. Il a remarqué que l'inversion viscérale se faisait d'une façon aléatoire dans 50% des cas environ.

La transmission récessive autosomique du syndrome des cils immobiles est communément acceptée et nous avons vu que Moreno et Murphy ont fait des vérifications à posteriori du problème de la détermination à 50% du situs inversus totalis. Pour Afzelius, il est difficile d'attribuer ce syndrome à un seul gène compte-tenu de la multiplicité des aspects des défauts du système ciliaire.

Il existe donc une analogie avec la transmission du situs inversus totalis mais la parenté est-elle plus importante ? C'est à dire le système génique est-il d'expression variable et peut-il être le générateur de situs inversus totalis sans trouble ciliaire ?

On connaît des fratries [109,111,133] dans lesquelles un des sujets est sain, un autre a des troubles de la mobilité ciliaire seule, et un autre la triade de Kartagener. Mais on ne connaît pas de fratrie dans laquelle il y aurait, en plus des trois cas de la fratrie citée précédemment, un cas de situs inversus totalis sans cils immobiles. D'autre-part dans une famille où il y a des situs inversus totalis purs, on ne rencontre pas de triade de Kartagener. [72,133,146]

Par contre, nous avons vu que dans certaines familles on peut voir coexister en plus du signe des cils immobiles, le polysplénia ou l'asplénia syndrome (Ivemark).

[111, 165, 132].

Avant de traiter des arguments pathogéniques possibles, il nous faut reprendre les hypothèses de Layton qui propose un regroupement des syndromes dans lesquels le situs est incertain pour un ou plusieurs organes.

## III-C :

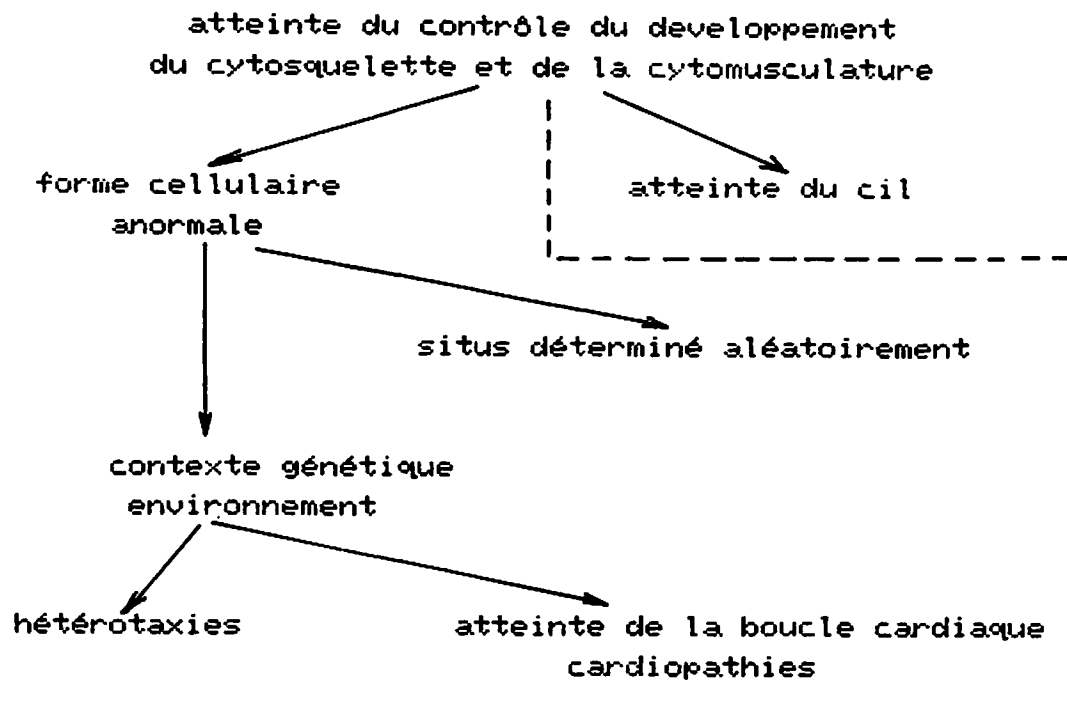
HYPOTHESES SUR LES MECANISMES DE L'EPIGENESE DU SITUS  
INVERSUS TOTALIS ET DES SYNDROMES APPARENTES :

Layton, quand il a analysé la souris iv-iv et le taux important de malformations variées (sauf pour les organes "ectodermique"), a cherché un support commun à ces malformations.

Les malformations qu'il a trouvées sont (quelque-soit le situs) :

- a) au niveau cardiaque - atrium commun, isomérisme atrial, anomalies du retour veineux pulmonaire, malformations de la jonction atrioventriculaire et relations anormales des artères.
- b) Les malformations et malpositions des grosses veines thoraciques et abdominales, avec, notamment, la veine azygos jouant le rôle de veine cave inférieure.
- c) Les anomalies de forme, de côté, de position ou de nombre, de la rate.
- d) Les lobulations anormales des poumons.
- e) Les déformations et tendance à la symétrie du foie.
- f) Les malrotations de l'intestin.

Toutes ces hétérotaxies n'apparaissent pas toujours simultanément et leur apparition semble dépendre, chez la souris, du contexte génétique de l'hétérozygotie. Chez l'homme, il existe des familles où dans une même fratrie, on rencontre des syndromes d'aspect clinique différent mais intéressant la latéralisation. Ces fratries sont très rares. [177]. En 1981, il n'en existerait que 2 associant polysplénie et asplénie. Nous avons vu dans la revue des cardiopathies sur situs inversus ou incertus, l'importance numérique des malformations cardiaques à type de VU, CIV, TGV, RP, VCI-Azygos. "L'isolat" souris iv-iv serait donc un modèle concordant. Le trait commun de ces anomalies serait un trouble de la cyto-architecture. Cette architecture serait troublée à différents niveaux d'où l'hypothèse de la généalogie des actions du gène iv :



L'intérêt de cette généalogie est de montrer que l'on peut retrouver les différents aspects d'un syndrome par une atteinte probablement localisée du programme génétique.

Ainsi une structure du cytosquelette peut-elle être telle qu'elle déforme la cellule, et donc induise aléatoirement le situs inversus totalis, et, si le contexte génétique est déficient, apparaîtront alors d'autres hétérotaxies. Le système défectueux responsable de la déformation peut être aussi responsable d'un défaut de fabrication ciliaire. (voie de droite).

Dans le cas du situs inversus pur, la déficience ne serait pas tout à fait la même et n'affecterait que la voie de gauche, donc sans atteinte des cils.

Plusieurs structures du cytosquelette sont connues :

- L'actine est une protéine qui est restée relativement stable au cours de l'évolution [Fayard et Bouligand, in 28]. De l'amibe à l'homme, sa séquence est très peu différente.
- De plus, il existe un rapport étroit entre la morphologie des cellules fibroblastiques et la distribution internes de ces filaments d'actine.
- De même, dans la morphogénèse cellulaire, on retrouve le rôle des microtubules labiles (composés de tubulines), dans la constitution des fuseaux mitotiques qui permettent la ségrégation

des chromosomes. D'autres microtubules, aussi constitués de sous unités globulaires de tubuline font parties de la structure du cil et des centrioles.

- De plus on sait maintenant que ces structures sont douées de la propriété d'auto-assemblage. L'autoassemblage des molécules est la propriété qu'elles ont de s'assembler entr'elles selon un ordonnancement lié à leur forme et aux conditions d'environnement. L'assemblage des molécules n'est pas programmé, il n'a pas besoin d'enzymes pour se faire. Il se fait comme la génèse des cristaux à partir d'un "germe".

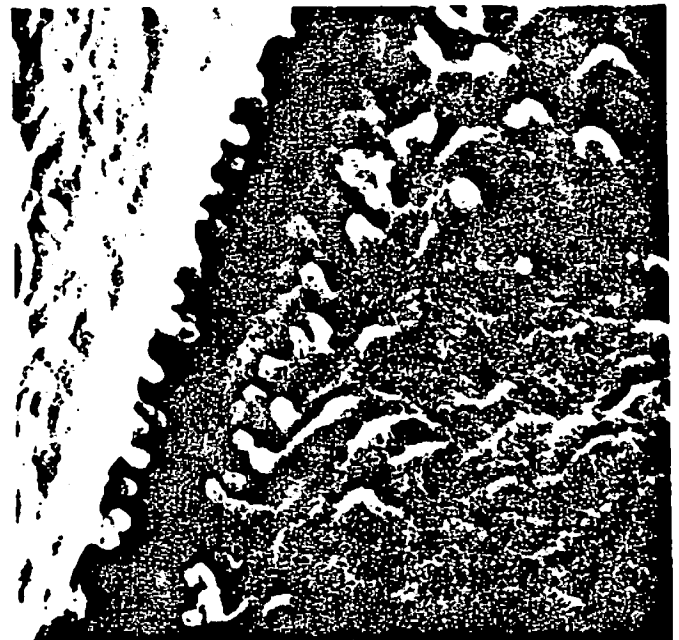
La structure isomérique de ces molécules est fondamentale pour cette assemblage. Soit l'assemblage n'est pas possible : ceci pourrait expliquer la solution de continuité des dynein arm du cil (fig..). Soit il se fait d'une façon non attendue : ce serait la transposition du premier microtubule. Soit enfin, il se fait en "miroir" (isomérie optique) comme le montre une photo d'un cil construit de cette manière au milieu d'autres plus ou moins normaux [in 133]. Ces problèmes et ces séquences d'auto-assemblages ont été vérifiés in VITRO pour le flagelle de Salmonelle ou le bactériophage.

- SILLONS EN FORMATION [141] -

\* 320.



\* 4200.



Sur les photos en microscopie électronique [141], on voit la division d'un blastomère en cours : elle se manifeste par l'apparition d'un sillon qui s'étire tout en s'approfondissant. Les bords du sillon sont plissés, sa texture est plus irrégulière que celle du blastomère. Le fond du sillon montre de nombreuses microvillosités et il est, on le sait, sous-tendu par des faisceaux de microfilaments.

Ces quelques observations nous montrent qu'il existe, dans la cellule, des structures qui jouent un rôle dans la détermination de sa forme et dans sa division. Il en est probablement de même pour les molécules non-protéiques, comme les phospholipides.

Un aspect intéressant du schéma proposé par Layton est sa division en deux branches à partir du sommet ; en effet la voie de droite qui indique l'atteinte des cils est "entoblastique" alors que la voie de gauche est à dominance "mésoblastique". Cette division en deux voies serait confirmée par la clinique, puisque comme pour le situs inversus, on rencontrerait des asplénies ou des polysplénies avec ou sans atteinte des cils. (Il faut attendre toutefois des confirmations de la microscopie).

Le défaut, s'il existe, est minime, puisqu'il n'interdit pas les mitoses et que la structure globale du cil n'est visiblement que peu modifiée (dynein arm ou spoke ...), mais la fonction est altérée. De plus, il y aurait une hiérarchie dans ce défaut : si les cils sont atteints, la voie mésodermique est aussi compromise alors que cette voie est la seule touchée dans le situs inversus pur.

Des observations de Svedbergh, Jonsson et Afzelius [142] ont ainsi montré que des sujets atteints du syndrome des cils immobiles, avaient une fonction rétinienne normale mais des anomalies de la cornée sans conséquence clinique qui suggèrent des distorsions pendant le développement.

Chez l'ascaris et le mollusque limnée, la structure et la forme de la segmentation sont directement corrélées avec la symétrie finale de l'individu adulte. Il est donc tentant d'incriminer les molécules ci-dessus décrites sans préjuger toutefois des mécanismes en cause. Nous en sommes au stade de l'apprenti horloger qui verrait les engrenages d'un réveil, verrait qu'ils sont indispensables à son fonctionnement mais serait bien incapable de discerner la dynamique de ce fonctionnement et donc le rapport des différentes pièces entr'elles...

A la fin de l'analyse de l'asymétrie chez les vertébrés, nous avons mis en évidence que l'épigénèse se comportait dans le situs



inversus comme "interprétant" mal l'axe  $xx'$  du repère  $Oxyz$  symbolisé par la corde et l'axe neural. René Thom dans son modèle tient compte de l'asymétrie du gradient dorso-ventral par rapport à l'axe dorso-ventral d'une manière globale sans préjuger des phénomènes mais en intégrant des faits expérimentaux. Ci dessus, nous avons tenté de décrire des éléments pouvant concourir à cette conformation finale.

Reste le problème essentiel : comment se déroule le développement ?

- Sont-ce les différents éléments qui s'assujétissent à une forme globale en se régulant pour "optimiser la perception" qu'ils ont chacun de cette forme ? (Ici les éléments mésodermiques auraient une perception érronée de  $xx'$ ).

- Est-ce une évolution de proche en proche des positions, des formes, et du nombre des éléments selon un programme interne tenant compte des données externes ? Mais comment expliquer alors les puissants pouvoirs de régulation lors de l'expérience sur le triton ? Le programme devant, après la scission, repartir à zéro.

Dans le paragraphe des parentés avec des syndromes à hétérotaxie, nous nous sommes rendus compte qu'il était difficile de les décrire sans faire appel au mécanisme probable mis en jeu. Nous proposons maintenant un modèle qui tient compte à la fois des observations chez la souris  $iv-iv$  et de celles concernant les syndromes à situs anormaux chez l'homme, ainsi que de la notion de démasquage d'arrière fond génétique.

1) Supposons que le système génique et structural qui détermine le situs solitus est en fait composé de plusieurs sous-systèmes. Supposons de plus que la défaillance d'un de ces sous-systèmes entraîne un choix aléatoire du situs.

2) L'un ou plusieurs des sous-systèmes est nécessaire à la "construction des cils", c'est alors le syndrome de Kartagener et les deux voies de la généalogie de Layton sont réalisés.

3) Le démasquage pourrait s'expliquer ainsi :

Prenons pour exemple la famille décrite en [133]. Une branche parental apporte la déficience "cils immobiles" alors que l'autre apportent en plus la déficience "anomalies de la rate".

L'anomalie d'un sous-système comme dans 2) démasque ici l'inefficacité de la mise en place de la rate qui ne serait pas apparue chez la soeur indemne et le frère avec Kartagener parce que la latéralisation est correcte. La fratrie de Holmes [72] signalée par Monnet, dans laquelle deux garçons ont un syndrome de

Kartagener et une fille un Ivemark, pourrait aussi s'expliquer ainsi.

Ce problème des parentés commence à trouver des données dans l'espèce humaine, car, dans la fratrie (la 4 ième du même type dans la littérature) présentée par Zlotogora [177] (famille d'origine juive indienne), on observe 3 filles en bonne santé entre l'ainée qui présente une asplénie et le dernier une polysplénie. Il n'y a pas eu d'examen des cils.

On ne peut guère aller plus loin dans la spéculation. Il sera bien difficile de mettre en évidence cela chez l'homme mais pourquoi pas chez la souris iv-iv où les croisements rapides sont possibles, ce qu'avait déjà fait Layton pour expliquer le taux variable d'hétérotaxie.

## ET DEMAIN ?

La dynamique de la morphogénèse reste bien mystérieuse. A partir d'un message linéaire (DNA), une forme se met en place dans l'espace-temps... Les idées que nous avons évoquées ci-dessus sont très certainement loin de la réalité, mais elles nous ont permis de percevoir que l'ébauche d'une solution sortira d'un travail pluri-disciplinaire.

En effet l'épidémiologie et la génétique pourront préciser cette déviation probable du choix aléatoire par rapport au phénomène 50% chez l'homozygote et décrire son sens. De plus elles rendront compte de la parenté probable entre les syndromes à hétérotaxie, telle que l'a décrite Layton.

L'embryologie expérimentale et moléculaire nous préciseront les débuts possibles du choix du situs et les "forces" en jeu. La biologie théorique et les mathématiques seront des instruments pour modéliser ou décrire ces phénomènes bien mystérieux que sont l'acquisition de l'asymétrie et de son positionnement aléatoire.

Les biologistes de la phylogénèse nous diront enfin si le situs inversus totalis est la "résurgence" d'un système "ancien" de l'évolution.

"... la finalité biologique pose à l'esprit un défi qui mériterait d'être relevé..." [René Thom, 124].

- CONSEQUENCES PRATIQUES DES CONCLUSIONS ACTUELLES -

1) - Clinique et paraclinique -

La mise en évidence d'un situs inversus totalis doit être suivie d'un bilan complet. L'échotomographie bi-dimensionnelle est l'examen paraclinique de choix pour repérer la position et la forme des différents organes. Le coeur, le foie, la rate, et les veines cave inférieure et azygos sont à repérer avec soin. Certains auteurs conseillent de faire de même pour les frères et soeurs en situs solitus [133,177].

L'incidence du syndrome des cils immobiles invite à une vigilance : dès la naissance, il peut être à l'origine d'une détresse respiratoire. [109,170]

2) - Enquête et conseil génétique -

L'attention doit être attirée par la consanguinité probable. Dans la fratrie du proposant, la recherche des fausses couches et des avortements précoces devrait pouvoir confirmer ou infirmer les observations réalisées sur la souris mutante (iv-iv) chez qui ces accidents sont fréquents. Dans les autres branches de la généalogie, la recherche des cardiopathies, et des anomalies ciliaires signées le plus souvent par des signes ORL et pulmonaires, apporte des informations qui pourraient à la longue éclairer le phénomène probable de démasquage et de parenté des syndromes à hétérotaxie.

L'apparition du situs inversus totalis dans près de la moitié des sujets homozygotes ne doit pas faire oublier que l'autre moitié est porteuse du trait.

Enfin, comme nous l'avons dans la série "CONCOURS-MEDICAL" et dans la littérature, bien plus de 60-70% des patients porteurs d'un situs inversus totalis sont en parfaite santé !. [48, 12, 94, 64...]

## CONCLUSIONS

## CONCLUSION

Le situs inversus totalis est une curiosité de la nature. Pour un individu qui mène une vie tout à fait normale, la position de ses viscères est inversée (en miroir) par rapport à la position traditionnelle. Tous les organes d'origine mésodermique sont intéressés (coeur, poumons, foie, intestin...), mais le cerveau et ses annexes ne le sont pas. Le sujet est donc droitier le plus souvent, comme dans le situs solitus.

Connue depuis l'antiquité chez l'animal, cette anomalie n'a été décrite chez l'homme qu'au 17 ième siècle grâce à l'autopsie. Elle a été observée, pour la première fois, avec précision grâce à l'auscultation, en 1824, chez un patient vivant, comme le signale, en 1883, Friedrich Küchenmeister.

Après les définitions des différents types de situs, la première partie est consacrée à une revue de la littérature :

Histoire du situs inversus

Clinique et épidémiologie

Pathologies associées

    syndrome des cils immobiles (Kartagener) (<20%)

    cardiopathies congénitales (<20%)

    naissances gémellaires (jumeaux en miroir)

Génétique, tératologie, expérimentation (souris iv-iv)

En deuxième partie, l'embryologie, un survol des asymétries dans le monde vivant, la topologie et la théorie des catastrophes sont des instruments pour tenter d'émettre sur le situs inversus totalis des hypothèses (3' partie) concernant :

- l'origine et la transmission
- la parenté avec les syndromes où il y a hétérotaxie
- le mécanisme de la mise en place du situs inversus.

Les connaissances actuelles nous permettent d'énoncer la description probable suivante :

Le situs inversus totalis est une anomalie de la position des organes d'origine mésodermique, l'asymétrie bilatérale est inversée en une image en miroir. Elle est rare (moins de 1/10000 naissances dans les pays occidentaux) ; elle est transmissible selon un aspect récessif autosomique mais, curieusement, les sujets homozygotes ne sont atteints qu'à environ 50%. La mise en place au cours de l'embryogénèse est très précoce et ferait

intervenir la structure architecturale des cellules (cytoplasme, membrane). Le situs inversus totalis pourrait aussi être apparenté aux anomalies des cils rencontrées dans le syndrome des cils immobiles dont 50% des cas présentent un situs inversus totalis et la triade de Kartagener (situs inversus totalis, infection chronique du rhinopharynx, broncheectasies). Le non-contrôle génétique de la position de l'asymétrie démasquerait des anomalies des situs segmentaires des différents organes rencontrées dans d'autres syndromes, comme le syndrome d'IVemark ou le syndrome polysplénia.

L'approche théorique et topologique (René Thom) propose une première explication plausible sur la dérive du taux de 50% constatée chez la souris (iv-iv) et chez l'homme (cf. les premières données concernant le taux de situs inversus dans le syndrome des cils immobiles).

Sur le plan pratique et médical (même si souvent le patient est en parfaite santé), il serait intéressant de ne plus considérer le situs inversus totalis comme une curiosité mais comme une source précieuse de renseignements pour la compréhension de l'épigénèse. Les investigations paracliniques non invasives sont recommandées ainsi que l'enquête génétique.

Vu, Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Lyon-Sud

Professeur J. NORMAND

Le Président de la Thèse

Professeur J.M. ROBERT

Vu et Permis d'imprimer  
Lyon, le 16 février 1983

Pour le Président de l'Université LYON I  
L'Administrateur Provisoire Adjoint  
Président du Comité de Coordination des  
Etudes Médicales

Professeur R. MORNEX

## **ANNEXE**



## ANNEXE CONSACRE A KUCHENMEISTER

Outre l'illustration (§ I-B) sont reproduites ci-après des parties de son livre que nous avons pu obtenir en RFA (nous remercions tout particulièrement le Dr KATTHAGEN de Homburg). La traduction d'extraits de l'historique et des conclusions ainsi que les informations déjà décrites au chapitre § I-A est le résultat du travail minutieux de Mlle Chantal BESNARD qui a consulté l'exemplaire qui est à la Bibliothèque Nationale sous la cote 8' Ta 59 49. Un autre exemplaire, rescapé fragile d'un incendie, est à Strasbourg. Cette traduction ne doit pas être considérée comme littéraire. Son principal intérêt est essentiellement d'approcher la pensée et les observations de KUCHENMEISTER qui a été le premier à faire une étude exhaustive sur le SITUS INVERSUS TOTALIS.

DIE  
ANGEBORNE, VOLLSTÄNDIGE SEITLICHE  
VERLAGERUNG DER EINGEWEIDE  
DES MENSCHEN

(SITUS VISCERUM TOTALIS LATERALIS RARIOR, SOLITO INVERSUS).

---

FÜR AERZTE UND STUDIRENDE

ZUSAMMENGESTELLT

VON

**DR. FRIEDRICH KÜCHENMEISTER,**  
PRAKT. ARZTE UND HERZ. SACHS.-MEIN. MEDICINALRATHE ZU DRESDEN.

---

MIT FÜNF IN DEN TEXT EINGEDRUCKTEN FIGUREN, EINER UNCOLORIRTEN  
UND ZWEI COLORIRTEN TAFELN.



LEIPZIG,  
VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH.  
1883.

## H I S T O R I Q U E

---

### 1 - Dans les temps les plus anciens

Premier auteur sur les interversions : ARISTOTE

- de generatione animalium, Lib. IV, Cap. IV, trad. latine de Johann Fresenius, Leyden 1549 ; Theodor Gaza, Gd Folio, 2 tomes, p. 370, ligne 14 (à partir du haut, à droite).

- histor. animal. Lib. I (édition parisienne de Camus en 1783, chap. 22, p. 46/47).

- cité par :

. HALLER, Biblioth. anat. Tome 1 §23

. MOHRENHEIM, Wienerische Beiträge, Tome 2, p. 305 et suivantes,

. HYRTL, antiquitates anatomicae rariores, p. 68 et 69.

Ne parle pas du coeur et de son interversion ; il parle cependant de quadrupèdes, dont le foie et la rate sont intervertis.

Il est pratiquement sûr que la médecine ancienne ignorait tout sur le Situs transversus (notre "rarior") chez l'homme. Ce phénomène était connu chez les animaux et les haruspices l'utilisaient à leurs propres fins, ce que nous savons aussi d'après Tite-Live et Valerius Maximus.

### 2 - De la création de l'école de médecine par Ptolémée à Alexandrie (300 avant J. C.) à Mondini (1306)

Bien que les ouvrages de médecine de l'école de Ptolémée -et en particulier ceux d'Herphilus et Erisistratus- aient été perdus, nous pouvons admettre les élèves de cette école ont surement pratiqué des dissections de corps humains, même si certains (par ex. Galen) n'en ont pas fait, pour éviter de s'attirer l'antipathie de leurs concitoyens.

Il est certain que Galen a vu des dissections à Alexandrie sur des corps humains et qu'il les recommandait bien qu'il se contentât lui-

...

même de disséquer des animaux.

Etant donné que son exemple fut suivi jusqu'au Moyen-Age (y compris par les Arabes), la dissection de corps humains fût laissée de côté.

On ne savait rien sur le Situs rarius à cette époque ; on ne diagnostiquait pas non plus, sur des êtres vivants, les battements du coeur du côté droit, parce qu'à cette époque on ne faisait pas l'examen des battements du coeur mais seulement du pouls.

### 3 - De Mondini (1306) à Vesal, école italienne de médecine (1540)

Mondini procéda, en 1306, à nouveau à 2 dissections humaines et il en tira des tableaux qui sont restés valables environ 200 ans. Puis, vint Jacob Sylvius qui conseilla le premier d'injecter les vaisseaux.

La Bulle du Pape Boniface VIII (1294 - 1303) contre la dissection humaine n'a pas réussi à la supprimer, mais la ralentit jusqu'au début du 16<sup>e</sup> siècle.

L'auteur n'a pas trouvé de cas de Situs inversus à cette époque.

### 4 - De Vesal (né en 1514, période de grande prospérité de 1540 - 1560) de l'école hollandaise -et ses premiers successeurs- à la découverte de la circulation sanguine

Vesal : célèbre médecin, chirurgien "de guerre" (Kriegschirurg), (médecin de l'état-major général), compagnon de voyage de Charles V, mort au retour d'un pèlerinage en Palestine à Zante le 15.10.1564.

Première dissection : à Bâle en 1540.

Il finit par être condamné à mort par l'Inquisition à cause de ses dissections ; mais sa peine est commuée, à titre de grâce, par Philippe II, roi d'Espagne et de Hollande, en pèlerinage en Palestine.

En 1543, Vesal fait publier un livre, à Bâle : "de corporis humani fabrica" avec des dessins de J. Stephan von Kalkan, un élève du Titien.

Parmi les élèves de Vesal, citons :

- Gabriel Fallopius, (mort en 1562), auteur de "observationes anatomicae" (imprimé et paru),
- Eustachius (mort en 1574), dont l'original manuscrit a été retrouvé 150 ans plus tard à la bibliothèque du Vatican par le Pape Clément XI, qui en fit cadeau à son médecin Lancisi, qui fit paraître l'ouvrage.

Autrefois, on traitait le coeur avec les "autres" vaisseaux.

Gemma.: 1569 et 175 : 2e partie de "de arte cyclonomica" p. 75  
"os cordis in 2 virorum cadaveribus deprehensi ad radices arteriae et verreae arterialis" semel hepar duplex, semel denique hepar in sinistris, leinem in dextris collocari".

Vers 1600, Fabricius ab Aqua pendente raconte qu'il a disséqué le cadavre d'un meunier à Padoue, sur lequel il a constaté une inversion congénitale du foie et de la rate, c'est à dire la rate à droite et le foie à gauche.

Johan:Schenk von Gräfenburg, Père, (observat. medicarum rararum, novarum, admirabilium et monstrorum volumen tomis septem de toto homine institutum, Frankoforti Libr. III, p. 447, observation : hepar in sinistra, lien in dextris) dit, après avoir cité Gemma et Frabricius, "une fois, j'ai vu le foie à gauche et la rate à droite".

Froschel, Gottlieb Heinrich, (1745) ne s'occupe que de l'inversion des organes de l'abdomen dans "dissertatio de morbis alieno situ partium abdominis, Frankoforti ad Viadr."

Gemma parle très exactement du coeur et de son anatomie, mais semble ne pas connaître le Situs inversus du coeur ; par contre, il connaît le Situs inversus du foie et de la rate.

Ainsi en fut-il jusqu'à Harvey. Jusqu'à Harvey on accordait de l'attention au pouls et non aux battements du coeur.

5 - Grande révolution : de la découverte de la "petite" circulation par Harvey (1628) à Auenbrugger (1754, resp. 1761 : "inventum novum ex percussione thoracis humani interni pectoris morbus detegendi" traduit par Corvisart (nouvelle méthode pour reconnaître les maladies internes de la percussion de cette cavité par Auenbrugger, 1808).

Ni Auenbrugger, ni Corvisart n'ont vu un cas de Situs inversus vivant ou mort.

La plupart du temps, les individus eux-mêmes ont attiré l'attention du médecin sur les battements de leur coeur, toujours à droite.

Les oeuvres de William Harvey (1578 - 1652) parurent en 1628 "de motu cordis et sanguinis".

L'époque d'Harvey constitue l'une des plus grandes révolutions en médecine. Kaspar Aseli, à Pavie, venait de découvrir les vaisseaux lymphatiques. Van Haen (comme Pecquet l'avait fait en 1637) découvre, vers 1652, le "Ductus thoracicus" sur l'homme.

La découverte d'Harvey est la plus importante, mais il n'a jamais vu de Situs inversus.

On commence de plus en plus à accorder de l'importance aux battements du coeur. Il est à noter, d'ailleurs, qu'Hippocrate utilisait cette méthode (VIIe livre de ) qui a été peu à peu oubliée.

C'est à cette époque que l'on a observé les premiers cas de Situs inversus (sur l'homme) : en 1643 par Petrus Servius à Rome et en 1648 par Bedeau et Riolan à Nantes.

Enfin, on associa aux examens la percussion, utilisée par Hippocrate, et redécouverte par Auenbrugger.

6 - De l'auscultation, découverte par R. T. H. Laënnec (traité d'auscultation médiate, 2 tomes, Paris 1819) à 1883

Laënnec lui-même n'a pas diagnostiqué de cas ni vu de cas vivants. Il en fait mention rapidement. (2e tome, édition de 1831, p. 149/150, l. C.) "le renversement des viscères devrait être, à l'aide du stéthoscope, aussi facile à diagnostiquer que les autres maux du thorax et de l'abdomen".

Le 20. 06. 1820, Nacquart et Piorry ont diagnostiqué un cas rien qu'à l'aide de la percussion.

Le premier cas, décrit avec précision, diagnostiqué par auscultation et percussion, date de 1824 ; il a été observé par Bertin et Doubled. Le premier manuel qui traite exactement de ce sujet est celui de Bouillant, qui date également de 1824.

### CONCLUSIONS GENERALES A LA PREMIERE PARTIE

---

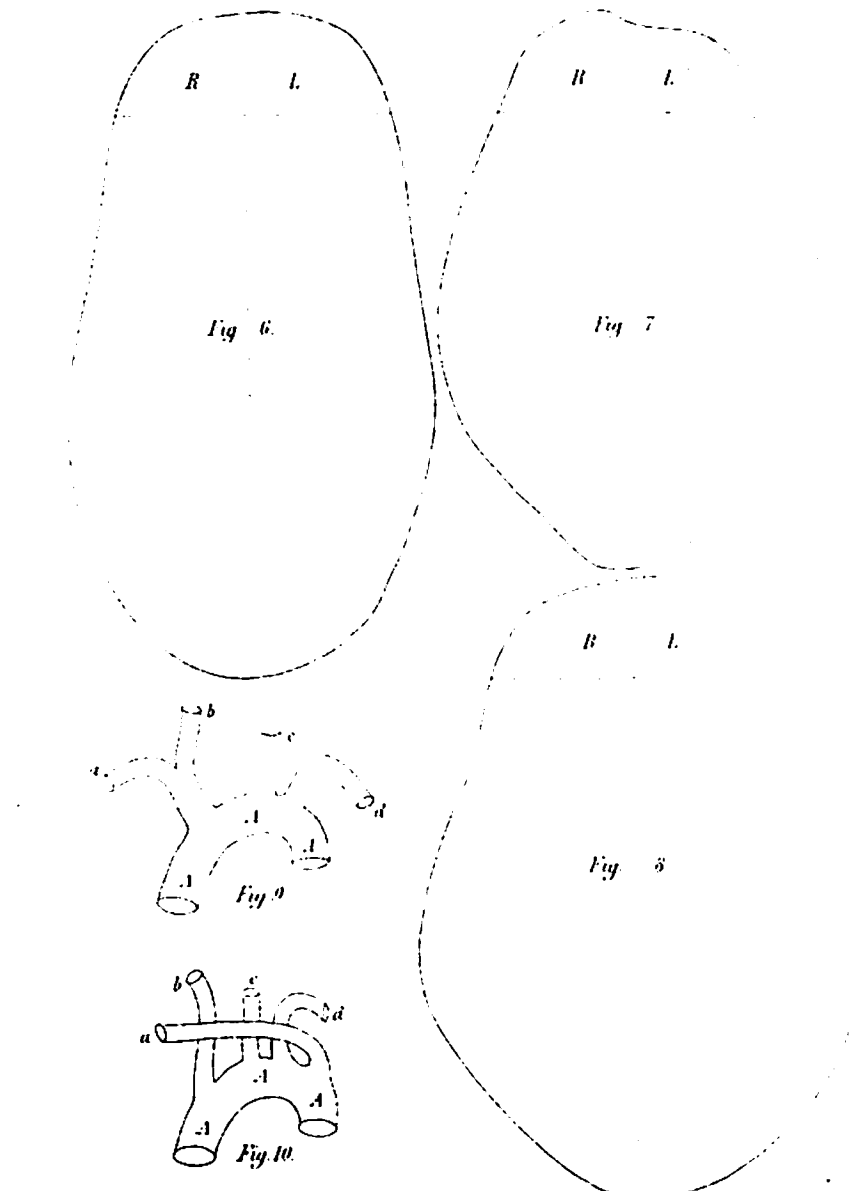
(Inspirées également des conclusions de GRUBER, SCHEELE, etc...)

- 1 - ... J'ai vu l'inversion quatre fois au cours de ma vie ... deux individus vivent encore ... 152 cas d'inversion (totale ou non) ont été répertoriés.
- 2 - ... Sur les 152 cas, il y a 82 hommes et 44 femmes (pour les 26 autres, il n'y a pas de précision).
- 3 - ... L'espérance de vie comme pour les autres (84 ans et plus).
- 4 - Classe sociale et profession : très variées (une reine -Marie de Médicis- des soldats, et toutes sortes de professions).
- 5 - ... Le situs inversus ne rend pas inapte au service militaire...
- 6 - Cité à titre de curiosité historique : les auteurs anciens ont attribué au Situs rarior une importance psychologique et une grande influence sur certains actes criminels. Le hasard a voulu, en effet, que certains des premiers cas observés et disséqués étaient des prisonniers (criminels, voleurs, galériens...).
- 7 - On trouve les mêmes maladies habituelles chez les Situs rarior que chez les autres sujets. On peut, peut être, admettre qu'il y a chez le Situs rarior une disposition particulière aux problèmes cardiaques.
- 8 - Les femmes n° 37 et 41 ont eu douze enfants. La femme n° 38, seize. Une femme de 75 ans a été garde malade infirmière en pleine santé jusqu'à sa mort.
- 9 - Seules les inversions totales sont dues à une "variété de développement". Par contre, les inversions partielles tombent dans le domaine de l'étiologie

... de 10 à 22 : description des caractéristiques anatomiques : voir illustration reproduite au chapitre clinique..



- 23 - Rapport entre le Solitus rarior et le fait d'être gaucher / droitier :  
Aucun rapport, le centre déterminant le fait d'être gaucher ou droitier étant dans le lobe frontal "in vorderen stimlaffen" et celui-ci agit d'après les lois du croisement dans le cerveau.
- 24 - Plus les appareils de diagnostic se sont généralisés et améliorés pour faire le diagnostic, "à l'époque moderne", plus les médecins ont pu rencontrer des cas de situs rarior de leur vivant. Mais il faut rester prudent pour ne pas risquer de faire des confusions.



*Fig 6 S Horizontale Querschnitte des Gehirns in Höhe der Sylvianhöcker  
R rechte, L linke Hemisphäre Fig 6 bei situs solitus und Rechtshändigkeit,  
Fig 7 bei dito und Linkshändigkeit, Fig 8 bei situs rarior und Rechtshändigkeit,  
Fig 9 und 10. Arcus Aortae bei situs solitus und zwar Fig 9 bei Rechten und Fig 10  
bei Linkshändigkeit a Subclava dextra, d. S sinistra,  
b Carotis dextra, c sinistra communis*

## EXTRAITS DE LA CONCLUSION FINALE

---

...

- 2 - Le situs rarior solito inversus totalis qui s'installe tout à fait de la même façon (en image et développement) comme le situs solitus est une variété de développement, mais pas une malformation.
  - 3 - Tous les cas d'anomalie partielle sont des énormités et des malformations (obstacle à la forme).
  - 4 - Le situs rarior chez un individu unique s'installe vraisemblablement au cours du développement du germe de bas en haut au lieu de haut en bas (comme je l'ai vu en observant le développement des embryons de poule...)
  - 5 - A propos des jumeaux provenant de deux germes qui ne sont pas nécessairement du même sexe, le situs rarior s'installe vraisemblablement à cause de leur position dans l'utérus.
- ...
- 8 - Le côté de la main dominante (droite ou gauche) d'un sujet avec situs rarior est soumis au même loi que chez un individu à situs solitus.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1  
Congenital heart disease incidence aetiology  
Lancet 1975;II:692
  
- 2  
21 auteurs  
Genetics disorders of man  
Richard M, Goodman MD editors 1970 london p 234
  
- 3  
28 auteurs  
Journées d'études sur la biologie théorique et médecine 11-13 oct  
1982  
Congres IRIES bp 14 78650 beynes france
  
- 4  
AFZELIUS B.A.  
A human syndrome caused by immotile cilia  
Science 1976;193:317-319
  
- 5  
AFZELIUS B.A.  
Genetics aspects of the immotile cilia syndrome  
Clinical genetics 1980;17(1);52
  
- 6  
AFZELIUS B.A.  
Genetical and ultrastructural aspects of the immotile cilia  
syndrome  
Am j hum genet 1981;33(6):852-864
  
- 7  
ALIEV M.A., DIAKOVA V.K.  
(Hirschsprung's disease against a background of visceral  
inversion)  
Klin Khir 1980 jun;(6):55

- 8 ANDERSENS, SORENSEN V.W.  
Situs inversus abdominalis in a calf  
Anatomia histologia embryologia 1977;6(1):93
  
- 9 ANDRESEN J.H., HANSEN T.E.  
(Normal position and malposition of the heart)  
Roentgenblaetter 1980 may;33(5):221-5
  
- 10 ANSARI Z.A., SKARIA J., GOPAL M.S.  
Situs inversus avec abces amibien du foie  
J trop med hyg england 1973;76(7):169-170
  
- 11 ANTONELLI M., MODESTI A.  
A immotile cilia syndrome  
Acta ped scan (suede) 1981;70:571-573
  
- 12 ARENILLAS L.  
Tuberous sclerosis with situs inversus  
J ment defic res 1968;12:108
  
- 13 ARGE E.  
Transposition of the viscera and sterility in men  
Lancet 1960;1:412
  
- 14 ARISTOTE tradit par Louis PIERRE  
de la génération des animaux - Histoire des animaux -  
Paris : Les belles lettres 1961 Collection les universités de  
France

- 15 ATTIE F., SONI J., OVSEYEVITZ J., MUNOZ-CASTELLANOS L., TESTELLI M.R., BUENDIA A  
Angiographic studies of atrioventricular discordance.  
Circulation 1980 aug;62(2):407-15
  
- 16 BALOCCO A.  
Agenesis of the lumbo-sacral segment of the vertebral column with situs inversus viscerum  
Minerva pediat 1963;15:1482
  
- 17 BANU S.Z.  
A case (woman) of situs inversus  
Med journ of malaysia (Singapore) 1977;31(3):236-240
  
- 18 BARR M.  
Otocephaly and situs inversus totalis  
Teratology (us) 1978;17(2):20
  
- 19 BARROW M.V., TAYLOR W.J.  
The production of congenital heart defects with the use of antisera to rat  
Am heart j 1971;82:199-206
  
- 20 BAZEX J., CARON P., BAZEX A., BESSOLES P.  
Ulçère de jambe, circulation, anticoagulant, situs inversus  
Nouv presse med 1981 mar 28;10(14):1151-2
  
- 21 BEAUMONT A., CASSIER P.  
Biologie animale : les cordés, anatomie comparée des vertébrés  
Edition Dunod

- 22 BEFELER B.  
Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in a patient with situs inversus totalis  
Chest (us) 1975;67(1):4-5
- 23 BELIO CASTILLO C., BERCOWSKI J., VIDAL CASTRO A.L.  
(Post traumatic diaphragmatic hernia with situs inversus in a student 11 years old)  
Bol Med Hosp Infant Mex 1980 mar-apr;37(2):247-53
- 24 BERARDI R.S.  
Anomalies of mid gut rotation in the adult  
Surg gynecol obstet (usa) 1980;151(1):113-124
- 25 BERGSTROM W.H., COOK C.C., SCANNEL J.G., BERENBERG W.  
Situs inversus, bronchiectasis and sinusitis; report of a family with 2 cases of kartagener's triad and 2 cases of bronchiectasis among 6 siblings  
Pediatrics 1950;6:573
- 26 BHAT P.S., OJHA J.P., SINHA V.K., SRIVASTAVA P.K., AVASTHEY P.  
Myocardial infarction with dextrocardia and situs inversus. A rare case report.  
Indian Heart J 1980 May-jun;32(3):190-3
- 27 BLEGAN H.M.  
Surgery in situs inversus  
Ann surg 1949;129:244
- 28 BOULIGAND Y. (direction de 29 auteurs)  
La morphogénèse, de la biologie aux mathématiques  
Recherches interdisciplinaires Maloine éditeur Paris 1980

- 29 BRANDT H., REVAZ C.  
Jumelles univitellines et situs inversus  
J genet hum 1958;7:33-45
- 30 BREITFELLNER G.  
(Absence of a Botallo arterial duct. Description of an individual case of Fallot's tetralogy and total situs inversus with a survey of a further four cases taken from the literature)  
Z Kardiol 1980 Apr;69(4):291-5
- 31 BRIEN P.  
La forme et l'épigénèse  
Embryologie clinique et expérimentale: résultats récents masson  
1975
- 32 CAMPBELL M.  
The mode of inheritance in isolated laevocardia and dextrocardia and situs inversus  
Br heart j 1963;25:803-813
- 33 CARMICHAEL K.A., GAYLE W.E.J.R.  
Situs inversus and appendicitis  
South med j (usa) 1979;72(9):1147-1150
- 34 CARRIG C.B., SUTER P.F., EWING G.O., DUNGWORTH D.L.  
Primary dextrocardia with situs inversus associated with sinutisis and bronchitis in a dog  
Journ of the american vete med ass. 1974;164(11):1127-1134
- 35 CHANDEBOIS R.  
L'intégration des phénomènes de croissance et de différenciation  
Morphogénétique des animaux pluri-cellulaires maloine sa éditeur  
paris 1976;:223



- 36 CHANDRAMOULY B.S., KIHM R.H., FLESH L.H.  
Dextrocardia with totalsitus inversus radionuclide imaging and  
ultrasonography of liver and spleen  
New york state j med (usa) 1980;80(4):655-657
- 37 CHEN Y.H., CHAO C.C., FANG H.  
2 cases of levo cardia with situs inversus  
Acta paediatrica sinica (Taiwan) 1980;21(1):34-39
- 38 CHIB P., GROVER D.N., SHAHI B.N.  
Unusual occurrence of dextrocardia with situs inversus in a  
family  
J med genet (England) 1977;14(1):30-32
- 39 CLEVELAND M.  
Situs inversus viscerum : an anatomic study  
Arch surg 1926;13:342
- 40 COCKAYNE E.A.  
The genetics of transposition of the viscera  
Quart j med 1938;7:479-493
- 41 CORONE P., VERNANT P.  
Les malpositions du coeur  
EMC 11040 110 p1
- 42 CRETE H.  
Beitrag zur atiologie des situs inversus  
Ztschr menschl vererb u konstitutions lehre 1944;28:262

- 43 CRIMFELD A., TOURNIER G., JOUANNET P., BISSON J.P., SALOMON J.L., GERBEAUX J.  
Immotile cilia syndrome in infants and children  
Thorax (England) 1979;34(5):709
- 44 DANCHIN A.  
Les gauchers, la testostérone et la dissymétrie du cerveau  
La recherche 1983;140(14):110-111
- 45 DE LA CRUZ M.V., ESPINO VALA J., FAURE A., MUNOZ C.L.  
An embryological theory for ventricular inversions and their classification  
Am heart j 1967;73:777-793
- 46 DE PRA M.  
Description of a case of mongolism with total situs viscerum inversus without congenital heart disease  
Minerva pedia 1963;15:526
- 47 DE TOMMASI S.M., CARMINATI M., INVERNIZZI P., TROIANI P.  
(Situs inversus and dextrocardia. Analysis of the associated congenital heart diseases)  
G Ital Cardiol 1980;10(9):1192-9
- 48 DE VOS L., VAN GANSEN P.  
Atlas d'embryologie des vertébrés  
Masson 1980
- 49 DOLLANDER A.  
Embryologie générale (1)  
Flammarion 1979

- 50 DUHAMEL B.  
Des monstruosités aux malformations  
Morphogénèse pathologique masson et cie
- 51 DUROC D., GASPARD D., JENO Z., DURIC M., NAUMOV B.  
(Situs inversus viscerum. Case histories of 2 patients with  
cardiovascular complications)  
Med Pregl 1981;34(5-6):243-6
- 52 EDITOR DANIEL BERGSMA MD MPH  
Birth defects compendium  
The nation of foundation march of dimes alan r niss inc New York
- 53 EIDELBERG, GALABURDA  
.  
Arch neurol 1982;39:325
- 54 EVERETT H.C.  
Situs inversus totalis a survey of laterality and some  
observations on the frequency of mental disorder  
Am j psychiat 1963;119:884
- 55 FONKALSRUD E.W.  
Abdominal manifestations of situs inversus in infants and  
children  
Arch surg 1966;92:791-
- 56 FOX B.  
(A propos des cils immobiles suggère l'idée de dysfonction  
ciliaire)  
Lancet 1980;18(8199)

- 57 GARDEN R.  
Les cardiopathies congénitales majeures. Essai de classification embryologique. Etude de leurs incidences dans les départements de la région Rhone Alpes.  
Thèse Lyon 1982 n'477
- 58 GEDDA L.  
Studio dei gemelli  
Ed orizzonti medico Rome 1951 Italie
- 59 GIROUD A., SALET J., ROUX CH., PERRET-ROBERT J., MEKKIAN B., SICARD A.  
Considérations embryologiques d'un monstre double  
Arch fr pediatri 1967;24(1):35-55
- 60 GONZALES PINEDA R., PIZA ESCALANTE J., CASTRO ARMAS O.  
(Kartagener's syndrome. Review of the literature and report of 4 cases in 3 families)  
Bol Med Hosp Infant Mex 1981 sept-oct;38(5):793-806
- 61 GOSWANI N., DEB P.R., SEN S.N., DAS N.G.  
Situs inversus totalis in a man and its surgical importance  
Calcutta medical journal (India) 1972;69(6):135-142
- 62 GOULD D.M.  
Non tuberculosis lesions found in mass x ray surveys  
JAMA 1945;127:753-
- 63 GRABSKI R.S.  
(Appendicitis in patients with intestinal situs inversus)  
Wiad Lek 1980 jun 15;33(12):993-5

- 64 GRANIER B.  
Contribution à l'étude du syndrome de Kartagener à propos de 29 cas  
Thèse 1976 Montpellier
- 65 GRASSE P.P., DEVILLERS C., CLAIRAMBAULT P.  
Précis de zoologie : vertébrés tome 1 2 3 2' édition Masson  
1976
- 66 GRASSE P.P.  
Les ascaris (tome 4, fasc 2).  
Traité de zoologie Masson et cie
- 67 GRIMFELD A., TOURNIER G., JOUANNET P., BISSON J.P., SALOMON J.L.,  
ESCALIER D.  
Maladies des cils immobiles de l'enfant microcinéma microscopie  
électronique  
Rev fr mal resp 1980;8(1):55-56
- 68 HALUSKA J., MAJEWSKA-ZALEWSKA H., RUDNIK J., ZEBRACK J.  
Situs viscerum inversus from the stand point of the orthopedist  
Pediater pol 1982 feb-mar 57(2-3):123-32
- 69 HANSEN T., LUND H.T., PEDERSEN M., NIELSEN M.H.  
(Kartagener's syndrome in a sibling pair)  
Ugeskr laeger 1982 apr 19;144(16):1163-5
- 70 HEIMANN T., SICULAR A.  
Acute cholecystitis with situs inversus  
New york state j med (usa) 1979;79(2):253 254

- 71 HELIN I., JODAL U.  
A syndrome of congenital hypoplasia of the alae nasi, situs inversus, and severe hypoproteinemia in two siblings.  
J pediatr 1981 dec;99(6):932-4
- 72 HOLMES L.B., BLENNERHASSET J.B., AUSTEN K.F.  
(2 Kartagener et 1 Ivemark dans une meme famille)  
Am j med sciences 1968;255:13
- 73 HUHTA J.C., SMALLHORN J.F., MACARTNEY F.J.  
Two dimensionnal echocardiographic of situs  
Br heart j 1982;48(2):97-108
- 74 HURTADO-DEL RIO D., HOLDEN-BARKER A., STEYER DE MUNGUIA I  
(Absence of the prerenal segment of the inferior vena cava)  
Gac Med Mex 1981 Apr;117(4):148-53
- 75 HUSSON J  
Deux cas de situs inversus totalis frère et soeur  
Ann med Reims Champagne Ardennes 1975;12(4):247-249
- 76 HYNES K.M., GAU G.T., TITUS J.L.  
Coronary heart disease in situs inversus totalis  
Am. journ. of cardiology (us) 1973;31(5):666-669
- 77 ION A., TIBERIU C.G.  
Anatomical features of liver in situs inversus  
Acta anat (basel) 1982;112(4):353-64

- 78 IRVIN R.G., BALLENGER J.F.  
Coronary artery bypass surgery in a patient with situs inversus  
Chest (us) 1982 mar;81(3):380-1
- 79 KESSEL R.G., SHIH C.Y.  
Scanning electron microscopy in biology. A students' atlas on  
biological organization  
Springer verlag Berlin Heidelberg New York 1976
- 80 KHADZHIMITEV P., BOTEVA E., KHADZHIMITEVA M.  
2 cases of surgical diseases of total situs viscerum inversus  
necessitating operative treatment  
Khirurgiia (soffia) 1982;35(1):59-61
- 81 KILCOYNE R.F.  
Situs inversus : a review  
Marquette med rev 1963;23:90
- 82 KIMIKO KATSUHARA M.D., SADAHISA KAWAMOTO M.D., TOSHIRO  
WAKABAYASHI M.D.  
Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a japanese  
population  
Chest chicago (usa) 1972;61(1):56-61
- 83 KRISHNAN A.  
Dextrocardia with situs inversus a case report  
Medical journal armed forces India 1972;28(4):579-583
- 84 KUCHENMEISTER FRIEDRICH  
Die angeborene vollständige seitliche Verlagerung der Eingeweide  
des Menschen  
Lepzig Verlag von Johann Ambrosius Barth 1883

- 85 LAFFITTE J.J., FABIOCCHI O., TONNEL A.B., VOISIN C., PUCHELLE E., MAZZUCA M.  
Immotile cilia bronchi ectasis and abdominal situs inversus  
Thorax (England) 1979 34:5 708
- 86 LAIGLE  
Quand la double hélice tourne à gauche  
La recherche 1982;13:1188
- 87 LAMY L., POGNAN C., FAUVERT D.  
Les jumeaux  
EMC 4002 u10 p5
- 88 LANSING A.M., SCOFIELD E.L.W.  
Mitral valvotomy in a patient with dextrocardia and situs  
inversus  
Chest (us) 1974;66(5):580-582
- 89 LAR'KIN NIA, KONOVALOV IUV, DADAEVA G.G.  
Retroperitoneal teratoma with infiltration of the stomach and  
pancreas in complete situs inversus  
Khirurgila (mosk) 1982 May;5:110-1
- 90 LAYTON W.M.J.R.  
Heart malformations in mice homozygous for a gene causing situs  
inversus  
Birth defects 1978;14(7):277-293
- 91 LE DOUARIN  
Analyse du développement cardiaque  
Embryologie clinique et expérimentale: Masson 1975 p 48



- 92 LEIJALA M.A., LINCOLN C.R., SHINEBOURNE E.A., NELLEN M.  
A rare congenital cardiac malformation with situs inversus and discordant atrioventricular and concordant ventriculoarterial connections : diagnosis and surgica  
Am heart j 1981 mar;101(3):355-6
- 93 LEININGER C.R., GIBSON S.  
Transposition of viscera in siblings  
J pediat 1950;37:195-200
- 94 LIEM K.L., TEN VEEN J.H.  
Inferior myocardial infarction in a patient with situs inversus totalis  
Chest (us) 1976;69(2):239-241
- 95 LINEBACK P.E.  
An extraordinary case of situs inversus viscerum totalis  
JAMA 1920;75:1775
- 96 LOWE C.R., Mc KEOWN N.T.  
An investigation of dextrocardia with and without transposition of abdominal viscera with a report of a case in one monozygotic twin  
Am eugen (London) 1954;18:267
- 97 LOWENTHAL LOUIS  
Transposition of the viscera occuring in brothers  
Lancet 1909;4459-13-2:461
- 98 LUKACHEV S.N.  
(Acute appendicitis in situs viscerum inversus)  
Vestn Khir 1981 jul;127(7):67-8

- 99 MAGNI S., JONSSON M.D.  
Kartagener syndrome with motil spermatozoa  
New engl j of med 1982;307(18):1131
- 100 MALEKI M., TRISTANI F.E.  
Coronary arteriography in situs inversus dextrocardia  
Chest (us) 1974;65(2):220-222
- 101 MARIN J.A., ATTIE F., BISTENI A., MEDRANO G.A.  
(ECG diagnosis in atrioventricular discordance)  
Arch Inst Cardiol Mex 1981 Jan-feb;51(1):47-57
- 102 MARIGLIANO V., CACCIAFESTA M., CAMMARELLA I., MUSCA A., CORDOVA C.  
Demonstration of 2 types of reflexes, comun and specialized.  
Stimulation of the right an left pericarotid plexus in a subject  
with dextrocardi  
Boll Soc Ital Cardiol 1978;23(5):873-6
- 103 MARIN PADILLON M. & T.M., CHIN A.J.  
Cardiac anomalies in thoracopagus twins  
Teratology (England) 1981;23(1):101-113
- 104 MAYO C.W., RICE R.G.  
Situs inversus totalis  
Arch surg 1949;58:724-730
- 105 Mc MANUS C.  
The biology of assymetry  
Phd thesis England University of Cambridge 1978

- 106 MERKLIN R.J., VARANO M.R.  
Situs inversus and cardiac defects : a study of 111 cases of  
reversed assymetry  
J thorac cardiovasc surg 1963;45:334-342
- 107 MILLER R.D., DIVERTE M.B.  
Kartagener's syndrome  
Chest (us) 1972;62:130
- 108 MINDWADA S., KISHI H., UMEDA T., KOISO K.  
(Un cas de situs inversus complet)  
Japan j cli urol 1977;31(12):1089-1092
- 109 MONNET P.  
Situs inversus et bronchopneumopathies au long cours dès la  
période néonatale  
Arch fr pediater 1978;35(6):607-619
- 110 MORENO A., MURPHY E.A.  
Inheritance of Kartagener syndrome  
Am j med genet 1981;8(3):305-13
- 111 MOUNIER-KUHN P.  
Titres et travaux scientifiques  
Masson et cie editeurs 1954
- 112 NAOMASA OKAMOTO MD.  
Congenitals anomalies of the heart  
Igaku shion Tokyo New York

- 113 O'RABILLY R., BOSSY J., MULLER F.  
Introduction à l'étude des stades embryonnaires chez l'homme  
Bulletin de l'association des anatomistes 1981;65(189):141-234
- 114 ODY R., BERGER H.  
Bourneville-Pringle phakomatosis with situs inversus, bilateral  
double kidney and recurrent pneumothorax  
Deutsche med wchnschr 1966;91:488
- 115 OVSEYEVITZ J., MUNOZ-CASTELLANOS L., ATTIE F., BUENDIA A.  
(Anatomy of atrioventricular discordances)  
Arch Inst Cardiol Mex 1981 jan-Feb;51(1):39-46
- 116 PETIT M.A., MERLIER M., QIBANT M., DELAGE J., YENG M.K., GAULTIER  
G., HOUARI B.  
Situs inversus totalis et bronchectasies hémoptoïques  
Rev med Limoges 1975;6(1):33-39
- 117 PEUMERY J.J.  
Un nouveau cas de situs inversus complet  
Nouv presse med (f) 1978;7(2):119
- 118 PILICHOWSKI A., HAZAN E., BEX J.P., DEQUIROT E., LECOMPTE Y.,  
MATHEY J.  
Cardiopathies congénitales et situs inversus 9 cas opérés sous  
CEC  
Ann chir fr 1979;33(3):189-194
- 119 PONZANO C., PRIORA P., OLLINO S.  
(Schizophrénie, situs inversus totalis et malformations  
squelettiques multiples)  
Radiol med Italie 1978;64(7-8):849-856

- 120 POPKOV L.V.  
(Gastric resection in situs inversus viscerum and dextroposition  
of the large intestine)  
Khirurgia (Mosk) 1980feb;(2):88-9
- 121 PYZIK Z., TROCZY'NSKI K., JASTRZ EBSKI J., DUBIEL J.P.  
(Tetralogy of Fallot in mirror-image dextrocardia and total situs  
inversus)  
Kardiol pol 1981;24(11-12):799-802
- 122 RAO P.G., KATARIYA R.N., SOOD S., RAO PLNG  
Situs inversus totalis with calculus cholecystitis and mucinoue  
cystadenomas of ovaries  
Journ of postgraduate medecine (India) 1977;23(2):89-90
- 123 RAO P.S.  
Dextrocardia : systematic approach to differential diagnosis  
Am heart j 1981 sep;102(3 pt 1):389-403
- 124 RASMUSSEN H., RAAHAVE D.  
(Situs inversus involving the descending and sigmoid colon)  
Ugeskr Laeger 1980 Jul 14;142(29):1882-3
- 125 REMOVSKII V.M.  
Bronchographie et bronchoscopie d'un situs inversus totalis  
Vrach delo ussr 1974;3:109-111
- 126 RESLER D.R., WALKER E.A.  
Kartagener's syndrome in sisters  
Okla state med assoc j 1969;62:559-563

- 127 RINGER P.H., KILLAM A.R., DAVIS B.A.  
Situs inversus viscerum associated with intermittent midgut  
volvulus  
South med j 1982 may;75(5):620-3
- 128 ROOKLIN A.R., ST.J.MC.GEADY, D.O.MIKAELIAN  
The immotile cilia syndrome : a cause of recurrent pulmonary  
disease in children  
Pediatrics 1980;66(4):526
- 129 ROSSMAN C., FORREST J., NEWHOUSE M.  
(Cil immobile : une femme et son frère)  
Lancet 1980;21(8182):1360
- 130 SATVALDIEV SH.S., NIYAZOV V.N., MAKZUDOY G.M.  
Left acute appendicitis in a case of situs inversus  
Med zh uzb (ussr) 1979;10:63
- 131 SAYFAN J., ADAM Y.G.  
Right sided varicocele associated with situs inversus  
Fertility and sterility (us) 1978;30(6):716-718
- 132 SCHELENZ CURT  
Ein neuer beitrag zur kenntnis des situs viscerum inversus  
partialis  
Berliner klein wchnschr 1909;46:788-840
- 133 SCHILLOW D.V., KATZ S.M., TURTZ M.G., DONNER R.M., CAPASSO S  
Polysplenia and kartagener syndromes in a sibship: association  
with abnormal respiratory cilia  
J pediatr 1982;100(3):401-403

- 134 SCHIPPAN R., HUNGER H., HAMMER H.J.  
Situs inversus totalis bei einen eineiigen Zwilling  
Arch kinderh 1966;175:80
- 135 SCHMUTZER K.J., LINDE L.M.  
Situs inversus associated...  
Am heart j 1958;56:761
- 136 SCHYRA B.  
(Le situs inversus dans le diagnostic différentiel chirurgical abdominal)  
Zbl chir ddr 1980;105(11):689-697
- 137 SISTO DANEO L., FILOGAMO G.  
Analyse morphologique du développement cardiaque chez l'embryon de poulet  
Bulletin de l'association des anatomistes septembre 1980;64(186):441
- 138 SOUTHAM J.A.  
Left sided gallbladder calculous cholecystitis with situs inversus  
Ann surg 1975;182(2):135-137
- 139 SPEMANN H., FALKENBERG H.  
Über asymmetrische Entwicklung und Situs inversus viscerum bei Zwillingen und Doppelbildungen  
Arch f entw. mech. 1919;45:371-422
- 140 SPEMANN H.  
Embryonic development and induction  
New Haven Yale Univ. Press 1938 in 8' XII 401

- 141 SUN P.W., ZHAN Y.  
(The surgical treatment of corrected transposition of the great arteries, situs inversus and dextrocardia)  
Chung Hua Hsin Hsueh Kuan Ping Tsa Chih 1980 Jun;8(2):124-6
- 142 SVEDBERG B., JONSSON V., AFZELIUS B.A.  
Immotile-cilia syndrome and the cilia of the eye  
Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1981;215(4):265-72
- 143 TADA S., YASUKOCHI H., MACHIDA K., KUMURA F., OHSHIMA M.  
Situs inversus associated with common mesentery and polysplenia case report  
Nippon acta radiologica 1972;32(9):760-764
- 144 TAGIEV F.A.  
(Appendicitis in situs inversus viscerum)  
Klin Khir 1980 Apr;(4):66
- 145 TEGTMEYER C.J., HUST F.S., KEATS T.E.  
Arteriographic manifestations of abdominal situs inversus  
American Journal of R.R.T.N.M. 1975;125(2);427-430
- 146 TEICHBERG S., MARKOWITZ J., SILVERBERG M., AIGES H., SCHNEIDER K.  
Abnormal cilia in a child with the polysplenia syndrome and extrahepatic biliary atresia  
J pediatr 1982 mar;100(3):399-401
- 147 THOM RENE  
Stabilité structurelle et morphogénèse. Essai d'une théorie générale des modèles  
W A Benjamin inc 1972 Ediscience SA



- 148 THOM RENE  
A global dynamical scheme for vertebrate embryology  
Lectures on math. in life sciences 1973;4:3-45
- 149 THOM RENE  
Modèles mathématiques de la morphogénèse  
Editions C. Bourgeois 1981 314 pages
- 150 TONKIN I.L., TONKIN A.K.  
Visceroatrial situs abnormalities : sonographic and computed  
tomographic appearance  
AJR 1982 mar;138(3):509-15
- 151 TURNER-PETER J.A., CORKEY C.W., LEE J.Y., LEVISON H., STURGESS J.  
Clinical expressions of immotile cilia syndrome  
Pediatrics 1981 jun;67(6):805-10
- 152 TWITY V.C.  
Experimental studies on the ciliary action of amphibian embryos  
J exp zool 1928;50:319-344
- 153 URAGODA C.G.  
Dextrocardia and situs inversus in Sri-Lanka  
Tropical and geographical med (Holland) 1977;29(1):14-18
- 154 VAGENR J.M.  
Situs inversus totalis et syndrome de Rokitansky Kuster hauser un  
cas  
Thèse Dijon 1977

- 155 VAN PRAAGH R., VAN PRAAGH S.  
Embryologie et anatomie: clés pour la compréhension des  
cardiopathies congénitales complexes  
Coeur 1982;13(4):293-314
- 156 VARANO N.R., MERKLIN R.S.  
Situs inversus review of the litterature report of 4 cases and  
analysis of the clinical implications  
J internat coll surgeons 1960;33:131
- 157 VARGAS BARRON J., ATTIE F., CASTRO M.C., ESQUIVEL AVILA J.  
Echocardiographic study of corrected transposition  
Arch inst cardiol mex 1982 may-jun;52(3):219-22
- 158 VERGHESE A.  
Albright's syndrome in the male with situs inversus  
Proc roy soc med 1968;55:357
- 159 VIGH G., KRISZTEN E., CSANADI L.  
(Un cas d'aplasie cutanée du vertex associée à un situs inversus)  
Haitkrankh RFA 1978;53(26):575-579
- 160 VOGEL O.  
Situs inversus in a cat  
Berliner und munchener tierarzliche wochenschrift  
1979;92(3):48-49
- 161 VON KRAFT A.  
Situs inversus et Triturus alpestris  
Zool jb abt anat ontog tiere ddr 1980;103(4):510-536

- 162 VYAS K., HAINES J.E., HOLZGANG C.  
Right sided spleen with partial situs inversus of the abdominal viscera  
Clinical nucl med (usa) 1979;4(10):425-426
- 163 WARKANY J. MD.  
Congenital malformations notes and comments  
Year book medical publishers inc chicago (1971)
- 164 WAYOFF M., FOLLIQUET B., BIGEL M.L., COORDONNIER J.C., CARDENET J.  
L'intérêt du syndrome de l'immobilité ciliaire en ORL  
Médecine et hygiène (Suisse) 1982;1461
- 165 WEHRMAKER A.  
On situs inversus in amblystoma  
Zool j b abt anat ontog tiere rfa 1976;95(1):89-93
- 166 WELLS D.E., BEFELER B.  
Situs inversus totalis associated with subabortic and subpulmonic stenosis  
Chest (us) 1975;67(1):101-103
- 167 WELLS D.E., WINTER A.S., DOTSON R.  
Selective coronary arteriography in situs inversus totalis use of the sones technique  
Chest (us) 1975;68(6):850-851
- 168 WENDLER D., SCHMIDT W., GABLER W.  
(Aminoacetonitrile and foetogeneis of the rat. II Malformations of organ systems)  
Anat Anz 1980;148(2):105-14

- 169 WEYL H.  
La symétrie et les mathématiques modernes  
Nouvelle bibliothèque scientifique Flammarion
- 170 WHITELAW A., EVANS A., CORRIN B.  
Immotile cilia syndrome. a new case of neonatal respiratory  
distress  
Arch Dis Child 1981 Jun;56(6):432-5
- 171 WILSON J.G., JORDAN H.C., BRENT R.L.  
Effects of irradiation on embryonic development  
Am j anat 1953;92:153
- 172 WOOD G.O., BLALOCK A.  
Situs inversus and diseases of the biliary tract  
Arch surg 1940;40:885-896
- 173 YOSHIKAWA Y., WATANABE T., KATO N.  
Bilateral renal dysplasia accompanied by pancreatic fibrosis,  
meconium ileus, and situs inversus totalis  
Acta pathol Jpn 1981 sep;31(5):845-52
- 174 ZANON P., CALLIGARO A.  
The immotile cilia syndrome. Functional and ultrastructural  
alterations  
Int J Tissue React 1981 Jun;3(2):99-106
- 175 ZAPOROZHETS V.K., CHUPRYNA V.V., VASILENKO N.I., MALKO V.I.  
(Peptic ulcer associated with complete situs inversus viscerum)  
Klin Med (Mosk) 1980 mar; 58(3):95-6

- 176 ZARETSKII M.M.  
Case of complete situs inversus  
Klinicheskaya meditsina (ussr) 1976;54(4):145-146
- 177 ZLOTOGORA J., ELIAN E.  
Asplenia and polysplenia syndromes with abnormalities of  
lateralisation in a sibship  
J med genet (England) 1981;18(4):301-2
- 178 ZUBARCHUCK S.K., ZVEREV B.A., MIASNIKOV V.V.  
(Case of complete situs inversus viscerum)  
Voen Med Zh 1982 Mar;(3):56-7

## BIBLIOGRAPHIE : CLASSEMENT PAR THEMES

## SITUS INVERSUS ET

GENERALITES : 2,42,52,81,104,163

Histoire : 14,84,132A propos d'un cas : 17,61,63,93,95,97,98,108,117,130,127,144,162,-  
176,178Pathologies diverses : 20,23,27,54,68,89,119,131Cardiologie :1,15,22,26,30,38,41,45,47,51,57,74,76,78,83,88,92,-  
94,100,101,102,111,112,115,118,121,123,141,166,167Pathologie digestive : 7,10,24,33,55,70,80,120,122,124,136,138,-  
143,172,173,175Kartagener, cils immobiles : 4,5,6,13,25,43,56,60,64,67,69,72,82,-  
85,99,107,109,110,111,126,128,129,133,142,146,151,164,170,174Malformations congénitales : 12,16,18,20,46,71,114,154,158,159,177Jumeaux : 29,58,87,96,134Génétique : 32,40,110Tératologie : 19,59,139,168,171Statistique : 62,153Embryologie : 31,35,49,50,91,113,137,140,152,155Méthodes diagnostiques : 9,36,39,73,145,150,157Zoologie : 8,21,34,48,65,66,90,160,161,165Biologie théorique, topologie : 3,28,147,148,149,169

**SCRIBAN Michel****SITUS INVERSUS TOTALIS : approche théorique de la pathogénie**

130 f., ill., tabl.

Th. Méd. : Lyon : 1983 ; n°

**Résumé :**

Entité anatomo-clinique, le situs inversus totalis est caractérisé par une inversion en miroir de la position des organes thoraco-abdominaux. Il apparaît chez moins de 1 pour 10 000 sujets dans les pays occidentaux. Après une revue de la littérature, une analyse de séries françaises, une étude embryologique et génétique ainsi qu'une tentative de modélisation, le situs inversus totalis pourrait être décrit actuellement comme : Une anomalie de l'orientation des viscères "mésodermiques" transmise sur le mode récessif autosomique, l'inversion totale n'apparaissant que pour environ 50 % des sujets homozygotes. Les mécanismes probables sont discutés ainsi que la parenté avec les syndromes présentant des hétérotaxies.

**Mots Clés :**

- Situs Inversus,
- Morphogénèse,
- Cils Immobiles,
- Cardiopathie,
- Jumeaux.

**Jury :**

Président : Pr J.-M. ROBERT  
Membres : Pr P. DUBOIS  
D<sup>r</sup> G. CHAMPSAUR  
D<sup>r</sup> J.-F. CORDIER

**Date de Soutenance :**

14 Mars 1983.

