

# Les dyskinésies ciliaires primitives, le syndrome de Kartagener

**Auteur : Docteur Patrice Bouvagnet<sup>1</sup>**

**Date de création : juin 1997**

**Mises à jour : septembre 2000  
mars 2002**

**Editeur scientifique : Professeur Jean-François Cordier**

<sup>1</sup>Laboratoire de génétique moléculaire humaine, Faculté de Médecine Pharmacie Domaine Rockefeller, 8 Avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 8, France. [pbouv@rockefeller.univ-lyon1.fr](mailto:pbouv@rockefeller.univ-lyon1.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques/définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Prévalence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

## Résumé

*Les dyskinésies ciliaires primitives constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques à transmission autosomique récessive responsables d'une altération du transport mucociliaire dans le tractus respiratoire. Diverses anomalies structurales comme l'absence de bras de dynéine, l'absence de bras radiaires, ou la transposition de microtubules périphériques, ont été décrites. Les signes débutent dès la toute petite enfance avec des infections récurrentes des voies aériennes (toux chronique avec bronchorrhée, rhinosinusite ou otite moyenne séreuse chroniques). Le dysfonctionnement des cils peut s'accompagner du même dysfonctionnement au niveau des flagelles des spermatozoïdes, et être alors responsable chez l'homme d'une stérilité. La stérilité est un des modes de diagnostic du syndrome de dyskinésie ciliaire chez l'homme. Environ la moitié des patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive ont un situs inversus (syndrome de Kartagener). Le test d'inhalation de saccharine apporte une orientation diagnostique mais nécessite une immobilité de la part du sujet testé et n'est donc pas réalisable chez les jeunes enfants. Une biopsie de la muqueuse ciliaire est ainsi généralement nécessaire pour affirmer le diagnostic. Elle doit être réalisée dans des centres spécialisés et permet une analyse de la fonction par étude de la fréquence des battements ciliaires, et de la structure des cils en microscopie électronique. Le pronostic de la maladie est respiratoire. En effet, la répétition des épisodes infectieux bronchopulmonaires entraîne dans la plupart des cas le développement de bronchectasies avec insuffisance respiratoire chronique. Il n'existe pas de traitement étiologique de la dyskinésie ciliaire primitive. Néanmoins, un diagnostic précoce permet d'optimiser la prise en charge. En effet, une mise à jour régulière des vaccinations et une prise en charge précoce des infections respiratoires par une antibiothérapie associée à un traitement bronchodilatateur et une kinésithérapie respiratoire aident à prévenir le développement de bronchectasies. Un drainage bronchique quotidien doit être réalisé quotidiennement même en dehors des périodes d'exacerbations.*

**Mots-clés**

Transmission autosomique récessive, bronchorrée, bronchectasie, sinusite chronique, situs inversus

**Nom de la maladie et ses synonymes**

Le syndrome de dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est aussi appelé syndrome d'immobilité ciliaire primitive.

Le syndrome de Kartagener (1936) devrait s'appeler le syndrome de Siewert (1904), ce dernier l'ayant décrit avant lui.

**Critères diagnostiques/définition**

Le syndrome de Kartagener est une triade qui associe : polypose nasale, dilatation des bronches et situs inversus. En fait, la polypose nasale et la dilatation des bronches sont des complications tardives. Le syndrome de Kartagener fait partie du syndrome l'immobilité ciliaire primitive appelé plus récemment dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Il s'agit d'une dysfonction des cils des muqueuses respiratoires supérieures (ORL) et inférieures (bronches). Cette dysfonction peut aussi atteindre le flagelle des spermatozoïdes. Dans environ 50% des cas de DCP, on observe un situs inversus. Il s'agit alors d'un syndrome de Kartagener.

**Diagnostic différentiel**

La DCP se traduit par des infections respiratoires récidivantes qui débutent dès l'enfance. D'autres causes que la dyskinésie de cils des muqueuses respiratoires peuvent être responsables d'infections respiratoires récidivantes : déficit immunitaire, environnement défavorable, anomalie anatomique des voies respiratoires, etc.

Lorsque les anomalies respiratoires sont associées à un situs inversus, il s'agit sûrement d'un syndrome de Kartagener.

**Prévalence**

Elle est d'environ 1/40 000 pour le syndrome de Kartagener et d'environ 1/20 000 pour la DCP.

**Description clinique**

La dyskinésie ciliaire est responsable d'infections respiratoires ORL et bronchiques récidivantes débutant dès l'enfance (Eliasson *et al.*, 1977 ; Root 1979). Le situs inversus (inversion droite/gauche des organes thoraciques et abdominaux) est en principe complet mais dans environ 10% des cas (Gemou *et al.*, 1993 ; Bush 1998), la DCP est associée à une malformation cardiaque. Les patients ne souffrent pas du situs inversus. Dans certains cas particuliers (isolat géographique), les malades ont une DCP sans jamais de situs inversus (Waite *et al.*, 1981). Il existe, de même, un modèle animal de DCP dans lequel il n'y a

jamais de situs inversus total complet. Il n'est généralement pas associé à des malformations cardiaques. Les hommes sont fréquemment stériles parce que le flagelle des spermatozoïdes ne fonctionne pas normalement d'où une diminution de la mobilité ou une immobilité des spermatozoïdes. Certains patients ont toutefois une mobilité des spermatozoïdes normale (Escudier *et al.*, 1990). Ils sont donc féconds. Les spermatozoïdes immobiles peuvent être injectés dans l'ovocyte. Ils sont féconds. Chez les femmes, il existe parfois une "hypofertilité" mais il n'a été décrit qu'une fois que le syndrome de Kartagener était la cause de la stérilité (Halter *et al.*, 1997). Il n'y a pas de risque plus élevé de grossesse extra-utérine. On note aussi des maux de tête.

**Mode de prise en charge incluant les traitements**

Il n'existe pas à ce jour de traitement de la cause de la dyskinésie ciliaire. Par contre, la reconnaissance de la maladie permet de prendre en charge le malade dès le plus jeune âge. Ceci permet de retarder au maximum les complications et de diminuer leur fréquence. Il s'agit de séances de kinésithérapie respiratoire bihebdomadaire pendant toute la vie. Lors des infections, il faut associer des prises d'antibiotiques et une kinésithérapie quotidienne. Il est heureusement exceptionnel qu'une infection ORL entraîne une méningite.

La chirurgie est parfois nécessaire pour enlever un segment bronchique dont le drainage est impossible du fait de la dilatation des bronches ou pour enlever des polypes nasaux.

**Etiologie**

Il s'agit d'une affection génétique. Les cils sont composés d'environ 250 peptides d'où l'hypothèse que la DCP est très hétérogène. Cependant, certaines anomalies des cils observés en microscopie électronique sont caractéristiques de la DCP (voir Méthodes de diagnostic biologique) suggérant que peu de gènes sont impliqués dans cette maladie. Les gènes de chaîne lourde de dynéine sont des candidats puisque dans 70 à 80% des cas les malades ont une absence de bras de dynéine dans les cils. Un certain nombre de ces gènes ont été partiellement (Maiti *et al.*, 2000) ou totalement séquencés (Bartoloni *et al.*, 1999) et cartographiés sur les chromosomes. Il semble exister 4 gènes de chaîne lourde dynéine axonémale pour former le bras externe de dynéine et 8 pour le bras interne (Maiti *et al.* 2000). Il existe par ailleurs 3 gènes de chaîne

lourde dynéine cytoplasmique chez l'homme. Cette dynéine n'est pas impliquée dans les mouvements des cils ou flagelles mais plutôt dans le déplacement d'organelles dans le cytoplasme des cellules.

Les gènes de dynéine axonémale s'appellent DNA (pour Dynein Axonemal) puis H ou I (pour Heavy, Intermediate c'est-à-dire lourde ou intermédiaire) puis un numéro. Exemple : *DNAH5* = chaîne lourde de dynéine axonémale numéro 5.

Il a été démontré que des mutations dans un gène de chaîne intermédiaire de dynéine (*DNAI1*) était responsable d'un cas de DCP (sans situs inversus) (Pennarun *et al.*, 2000). Sur une série de 34 cas de Kartagener, il a été démontré que 3 personnes avaient une mutation hétérozygote composée dans ce gène. Parmi les 3 cas, 2 avaient un frère ou une soeur atteint(e) de DCP sans situs inversus. Le frère ou la soeur atteint(e) avait les mêmes mutations que le frère ou la soeur avec syndrome de Kartagener démontrant ainsi que des mutations dans le gène *DNAI1* peuvent être responsable de DCP avec ou sans situs inversus. De plus, une mutation dans le site d'épissage d'un exon était présente chez tous les malades dont le cas a été publié à ce jour, démontrant une prévalence élevée de cette mutation. La microscopie électronique a montré dans 2 cas de mutation dans le gène *DNAI1* que les bras de dynéine externe étaient absents un seul malade ayant eu un spermogramme avait des spermatozoïdes immobiles.

Le gène *DNAH5* localisé en 5p15-p14 est aussi responsable d'un certain nombre de DCP (Omran *et al.* 2000, Olbrich *et al.* 2002). Les mutations sont dispersées le long du gène. Les malades qui ont eu une étude de leur cils en microscopie électronique ont tous une anomalie du bras externe de dynéine ce qui n'est pas surprenant car *DNAH5* est supposé être un des composants du bras externe de dynéine (Maiti *et al.* 2000).

Le gène *DNAH11* (chromosome 7p) serait aussi impliqué dans un cas exceptionnel d'un garçon ayant une unidisomie unipaternelle (Bartoloni *et al.* 2000).

Dans des cas familiaux du Moyen-Orient, une analyse a montré que le gène responsable était localisé sur le chromosome 19 en q13.4 (Meek *et al.*, 2000). Le gène n'est pas identifié.

La relation entre la DCP et le situs inversus est en partie démontré grâce à des souris invalidées pour le gène *Kif3a* ou *Kif3b*. En effet, ces souris n'ont pas de cils au niveau de leur noud. Le noud est une structure embryonnaire formant une petite cupule déprimée à la surface de

l'embryon. Les cellules qui tapissent ce noud sont normalement monociliées et les cils ont un mouvement de vortex qui engendre un mouvement de déplacement du liquide extra-embryonnaire vers la gauche. Il semble qu'il s'agisse du premier événement de la cascade moléculaire de latéralisation. En effet, il est probable que ce flux génère un gradient droite/gauche de substance (facteurs de croissance) qui initie la latéralisation. Les souris invalidées *Kif3A* et *3B* n'ont pas de cil et présentent des défauts de latéralisation (Nonaka *et al.* 1998). Le cil de ces cellules monociliées ne présente pas de paire de microtubules centrale mais de nombreux composants protéiques sont communs aux cils du noud et à ceux des cellules ciliées respiratoires expliquant la détermination aléatoire de la direction de la latéralisation dans la plupart des DCP.

#### Méthodes de diagnostic biologique

L'examen en microscopie électronique de biopsies bronchiques ou nasales permet de mettre en évidence des anomalies de la structure des cils des cellules épithéliales qui tapissent les cavités respiratoires. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont (Afzelius 1976, 1981) :

- l'anomalie ou l'absence du bras externe et/ou interne de dynéine;
- l'absence de fibres radiales qui connectent les microtubules centraux aux microtubules périphériques;
- l'absence de microtubules centraux.

L'examen au microscope à contraste de phase d'une biopsie fraîchement prélevée permet de mettre en évidence le mouvements des cils et de les filmer. Les cils ont une fréquence de 9 battements par seconde et sont synchrones.

Le Pr M. Jorissen a montré que la culture de ces cellules épithéliales permettait de distinguer les DCP des dyskinésies ciliaires secondaires (DCS). En effet, dans un certain nombre de cas, les anomalies observées tant en microscopie électronique qu'au microscope à contraste de phase disparaissent après culture des cellules. Lorsque les cils retrouvent une fonction normale après culture, il s'agit de DCS liée à l'environnement (tabac, infection, etc.). Par opposition, les dyskinésies ciliaires qui persistent après culture sont primitives, DCP c'est-à-dire génétiques (Jorissen *et al.*, 1997). L'observation au microscope photonique après culture cellulaire est donc le seul moyen diagnostique fiable pour distinguer DCP et DCS. Malheureusement, peu de centres savent le pratiquer à ce jour.

### Conseil génétique

Il s'agit d'une affection autosomique récessive (Sturgess *et al.*, 1986). Lorsque plusieurs enfants sont atteints dans une fratrie, en général, tous n'ont pas un situs inversus. C'est la raison pour laquelle le syndrome de Kartagener est considéré comme faisant partie de la DCP (les infections respiratoires sont un signe constant alors que le situs inversus est un signe inconstant). Lorsque le malade est un homme, il faut vérifier la motilité des spermatozoïdes par un spermogramme. Si les spermatozoïdes sont immobiles, il n'est pas possible d'obtenir naturellement d'enfants mais il est possible d'obtenir une fécondation d'ovocyte par injection d'un spermatozoïde immobile dans l'ovocyte (Intracytoplasmic Sperm Injection: ICSI) mais le succès n'est pas garanti à 100% (Abu Musa *et al.*, 1999 ; Kay *et al.*, 2000).

Il existe de rares familles où la transmission semble autosomique dominante.

### Diagnostic prénatal

Il devient maintenant techniquement possible de rechercher les mutations dans le gène *DNAI1* et *DNAH5* lorsqu'elles ont été identifiées chez un enfant atteint du couple mais est-ce éthiquement justifié ?

### Questions non résolues et commentaires

Quels sont les gènes impliqués ? Environ 250 protéines composent le cil. Une anomalie dans l'une d'entre elles peut théoriquement être responsable d'une DCP. En fait, dans 70 % des cas ce sont les bras de dynéine qui sont atteints. La dynéine est une protéine motrice qui permet de générer le mouvement des cils. Il s'agit d'une très grosse molécule qui est composée de plusieurs peptides. Tous les gènes codant ces protéines sont maintenant connus. Notre génome contient au moins 13 gènes de chaîne lourde de dynéine axonémale (4 dans le bras externe et 7 dans le bras interne). Ces gènes sont localisés sur les chromosomes et leur séquence est connue grâce au séquençage du génome humain. Chercher une mutation dans tous les gènes pour chaque malade sera une méthode très longue et coûteuse mais des évolutions techniques pourraient améliorer ces problèmes. Maintenant que des gènes responsables de DCP sont connus, il est possible de travailler pour essayer de développer une thérapie génique, c'est-à-dire, apporter aux cellules épithéliales des voies respiratoires le gène normal. C'est le seul espoir (lointain) de trouver un traitement curatif de cette maladie très invalidante. Ce traitement ne pourra ni corriger le situs inversus ni corriger les

destructions des bronches car elles sont irréversibles. C'est dire qu'il est important de bien prendre en charge cette maladie pour minimiser les épisodes infectieux et les dilatations des bronches, grâce à une kinésithérapie régulière et le traitement énergétique de tous les épisodes infectieux.

### Références

**Abu-Musa A**, Hannoun A, Khabbaz A, Devroey P. Failure of fertilization after intracytoplasmic sperm injection in a patient with Kartagener's syndrome and totally immotile spermatozoa: case report. *Hum Reprod.* 1999, 14 : 2517-8.

**Afzelius BA**. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science*, 1976, 193 : 317-319.

Afzelius BA. Genetical and ultrastructural aspects of the immotile-cilia syndrome. *Am J Hum Genet*, 1981, 33 : 852-864.

**Bartoloni L**, Pan Y, Rossier C, Blouin J-L, Craigen WJ, Antonarakis SE. The DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene is mutated in one form of Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Hum Genet* 2000, 67 suppl. 2 : 98.

**Bush A**. Congenital heart disease in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Cardiol.* 1998, 19 : 191.

Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius B. The immotile cilia syndrome: a congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *New Engl J Med*, 1977, 297 : 1-6.

**Escudier E**, Escalier D, Pinchon MC, Boucherat M, Bernardin JF, Fleury-Feith J. Dissimilar expression of axonemal anomalies in respiratory cilia and sperm flagella in infertile men. *Am Review Resp Disease*, 1990, 142 : 674-679.

**Engesaeth VG**, Warner JO, Bush A. New associations of primary ciliary dyskinesia syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1993, 16 : 9-12.

**Halbert SA**, Patton DL, Zarutskie PW, Soules MR. Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. *Hum Reprod.* 1997, 12 : 55-8.

**Jorissen M**, Bertrand B, Eloy P. Ciliary dyskinesia in the nose and paranasal sinuses. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997, 51 : 353-66.

**Kay VJ**, Irvine DS. Successful in-vitro fertilization pregnancy with spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome: case report. *Hum Reprod.* 2000, 15 : 135-8.

**Maiti AK**, Mattéi MG, Jorissen M, Volz A, Ziegler A, Bouvagnet P. Identification, tissue specific expression, and chromosomal localization of several human dynein heavy chain genes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2000, sous presse.

**Meeks** M, Walne A, Spiden S, Simpson H, Mussaffi-Georgy H, Hamam HD, Fehaid EL, Cheehab M, Al-Dabbagh M, Polak-Charcon S, Blau H, O'Rawe A, Mitchison HM, Gardiner RM, Chung E. A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. *J. Med. Genet.* 2000, 37 : 241-4.

**Nonaka** S, Tanaka Y, Okada Y, Takeda S, Harada A, Kanai Y, Kido M, Hirohawa N. Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein *Cell* 1999, 95 : 829-837.

**Pennarun** G, Escudier E, Chapelin C, Bridoux AM, Cacheux V, Roger G, Clement A, Goossens

M, Amselem S, Duriez B. Loss-of-function mutations in a human gene related to *Chlamydomonas reinhardtii* dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet.* 1999, 65 :1508-19.

**Root** HD. Kartagener's syndrome and the syndrome of immotile cilia. *Hum Genet* 1979, 46 : 249-261.

Sturgess JM, Thompson MW, Czegledy-Nagy E, Turner JAP. Genetic aspects of immotile cilia syndrome. *Am J Med Genet*, 1986, 25 : 149-160.

**Waite** DA, Wakefield StJ, MacKay JB, Ross IT. Mucociliary transport and ultrastructural abnormalities in polynesian bronchiectasis. *Chest* 1981, 80 : 896-8.