Une anatomie renversante.

F. Desmots[a], C. Gabaudan[a], J. Miltgen[b], B. Soulier[a], P. Richez[a], A. Buzens[c], M. Belletante[c], Y. Geffroy[a].

a Service de radiodiagnostic et d'imagerie médicale, HIA Laveran, BP 60149 – 13384 Marseille Cedex 13.
b Service de pneumologie, HIA Laveran, BP 60149 – 13384 Marseille Cedex 13.
c CMA du 1er Régiment étranger d'Aubagne, 1er Régiment étranger, Quartier Viénot, BP 11354 – 13784 Aubagne Cedex.

Article reçu le 5 janvier 2011, accepté le 13 juillet 2011.

Résumé

Le syndrome de Kartagener est une maladie génétique très rare à transmission autosomique récessive (1/40 000) faisant partie des dyskinésies ciliaires primitives. Plus de 70 % des cas présentent une mutation du gène codant pour la dynéine, protéine essentielle aux mouvements ciliaires. Son diagnostic clinique repose sur l'association de trois signes : un *situs inversus*, une bronchorrée chronique et des bronchectasies et des sinusites à répétition avec une polypose naso-sinusienne. L'examen clinique est primordial et ne doit pas méconnaître une déviation des bruits du cœur à droite. La radiographie thoracique objective le *situs inversus*. L'examen au microscope optique à contraste de phase sur biopsie fraîche de cellules ciliées (anomalies de battements ciliaires) et l'examen au microscope électronique confirment le diagnostic mais ne sont pas disponibles en routine. Sa prise en charge est multidisciplinaire. Son existence mérite d'être connue par l'ensemble des cliniciens des Services médicaux d'unité et des Hôpitaux d'instruction des armées car il rend le patient inapte à l'engagement (G = 5, IM 2100). Nous présentons le cas d'un jeune homme, âgé de 20 ans, engagé volontaire dans la Légion étrangère.

Mots-clés : Inaptitude. Infection chronique des voies aériennes supérieures (VAS). Syndrome de Kartagener. Radiographie thoracique. *Situs inversus*.

Abstract

AN AMAZING ANATOMY.

Kartagener syndrome is a rare genetic autosomal recessive disease (1/40,000) as part of primary ciliary dyskinesia. Over 70% of cases present a mutation of the gene encoding to the dynein, an essential protein for ciliary movements. Its clinical diagnosis is based on a combination of three signs: a situs inversus, chronic bronchorrheas with bronchiectasis and recurent sinusitis with nasal sinus polyposis. Clinical examination is essential and should not ignore a right deviation of heart sounds. Chest X-rays objective situs inversus. Microscopic examination of phase contrast optical biopsy on fresh hair cells (abnormal ciliary beats) and electron microscopic examination confirm the diagnosis but are not routinely available. Its treatment is multidisciplinary. Its existence should be known by all clinicians in Emergency Units and Military Hospitals as it disqualifies patients from being enlisted (G = 5, IM 2100). We present the case of a 20 years young man enlisted in the French Foreign Legion.

Keywords: Chest radiography. Chronic airway infection. Kartagener syndrome. Situs inversus. Unfitness.

Introduction.

Le syndrome de Kartagener est une maladie génétique très rare autosomique récessive dont le diagnostic peut être suspecté par la présence de trois signes cardinaux que sont : un *situs inversus*, une sinusite chronique avec polypose nasosinusienne et des bronchites à répétition sur bronchectasies. L'examen clinique prend une importance singulière car c'est lui qui va orienter vers la réalisation d'un électrocardiogramme à la recherche d'un axe droit et la réalisation d'une radiographie thoracique qui confirme le *situs inversus*. L'intérêt médico-militaire de la connaissance de ce syndrome par les médecins des Services médicaux d'unité (SMU) et des Hôpitaux d'instruction des armées (HIA) est mis

F. DESMOTS, interne des HA. C. GABAUDAN, médecin des armées. J. MILTGEN, médecin en chef. B. SOULIER, médecin principal. P. RICHEZ, médecin en chef. A. BUZENS, médecin des armées. M. BELLETANTE, médecin principal. Y. GEFFROY, médecin principal.
Correspondance : F. DESMOTS, Service de radiodiagnostic et d'imagerie médicale, HIA Laveran, BP 60149 – 13384 Marseille Cedex.

en exergue lors des visites d'incorporation où les radiographies thoraciques ne sont plus systématiques. Il appartient donc au médecin d'unité de savoir évoquer le diagnostic devant toute anomalie d'auscultation cardio-pulmonaire, d'anomalie d'axe cardiaque et d'orienter le patient pour la poursuite de sa prise en charge. Ce dernier sera déclaré inapte à l'engagement selon l'Instruction ministérielle 2100 du Service de santé des armées (G = 5). Nous rapportons le cas d'un jeune engagé volontaire dans la Légion étrangère, âgé de 20 ans, en visite d'incorporation au Centre de sélection et d'incorporation (CSI) du 1er Régiment étranger d'Aubagne.

Observation.

Un patien, âgé de 20 ans, bolivien jeune Engagé volontaire dans la Légion étrangère (EVLE), est adressé par le médecin d'unité du CSI d'Aubagne pour une radiographie thoracique systématique lors de la visite d'incorporation. Il n'a aucun antécédent particulier si ce n'est un épisode d'infection pulmonaire à l'âge de 6 ans ayant nécessité une prise en charge hospitalière et des bronchorrhées chroniques matinales à prédominance hivernale associées à des épisodes infectieux des Voies aériennes supérieures (VAS) à répétition. Aucun tabagisme actif ou passif n'est retrouvé à l'interrogatoire. L'examen clinique objective des ronchi-bilatéraux prédominant à droite. Le patient est asymptomatique sur le plan fonctionnel par ailleurs. La saturation en air ambiant est à 98 %. L'intradermoréaction à la tubercline est négative. L'auscultation cardiaque met en évidence une localisation à droite des bruits du cœur et un choc de pointe parasternal droit. Un axe droit est retrouvé sur l'électrocardiogramme (fig. 1).

Une radiographie thoracique complétée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien non injecté sont réalisés.

La radiographie thoracique (fig. 2) montre une dextrocardie avec une rotation des structures cardiaques et des gros vaisseaux. Il existe également une ascension de la coupole diaphragmatique gauche témoignant d'un probable positionnement gauche du foie. De plus, on note un positionnement droit de la poche à air gastrique. Au niveau parenchymateux, il est mis en évidence un aspect de surcharge péri-broncho-vasculaire intéressant les deux bases thoraciques associé à un épaississement des parois bronchiques.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien (fig. 3) retrouve le *situs inversus* thoracique avec une dextrocardie et une transposition des gros vaisseaux thoraciques (aorte thoracique droite et tronc des artères pulmonaires gauche). Il est également noté un mésentère commun incomplet avec une disposition anormale des organes viscéraux à l'étage sus méso colique : la rate est visualisée en position droite, l'estomac en région paramédiane droite et le foie à gauche. Le grêle et le cadre caeco-colique sont en bonne position. Sur le plan parenchymateux (fig. 4), il s'y associe des bronchectasies et des dilatations de bronche de la *lingula*, du lobe moyen et deux bases prédominant



Figure 1. Électrocardiogramme, neuf dérivations retrouvant un axe cardiaque droit.



Figure 2. Radiographie thoracique debout de face. *Situs inversus*, ascension de la coupole diaphragmatique gauche et poche à air gastrique en position sous phrénique droite.

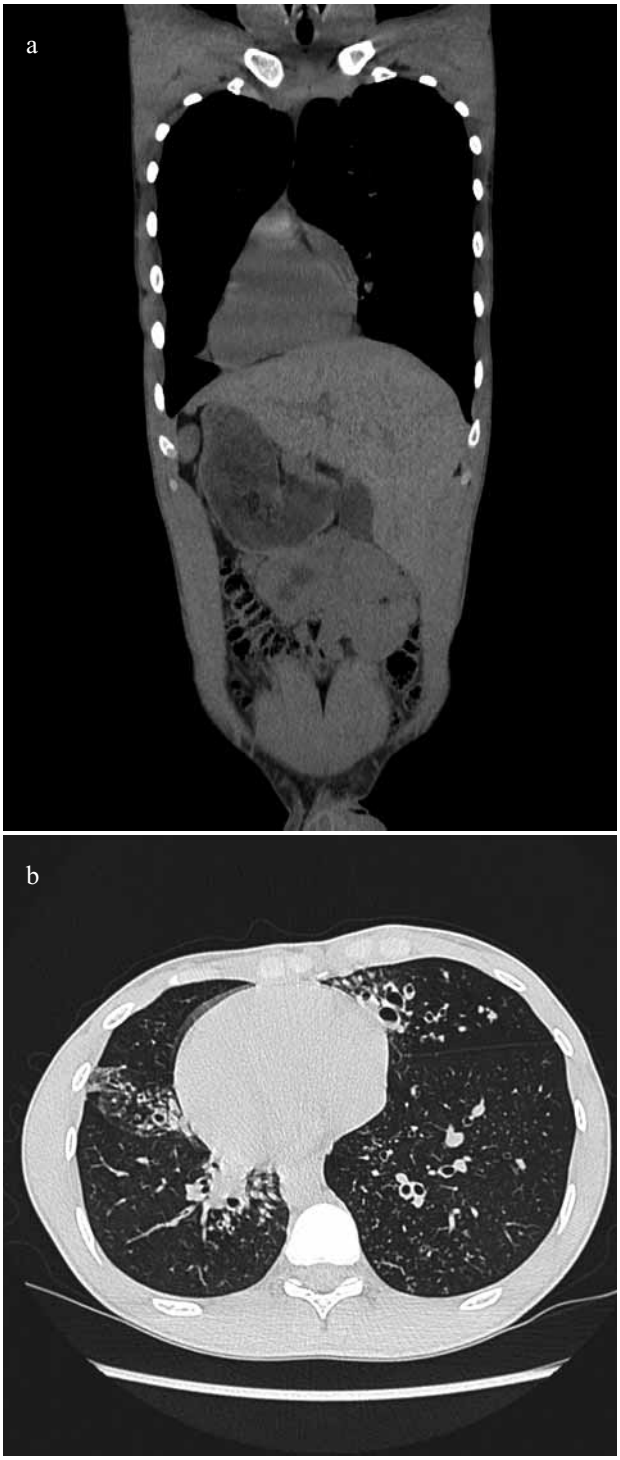


Figure 3. a : tomodensitométrie en coupes coronales. *Situs inversus* avec dextrocardie associé à un mésentère commun incomplet avec une position droite de la rate, une position gauche du foie ; b : un estomac paramédian droit.

en région sous pleurale interne et un syndrome bronchique franc avec un épaississement pariétal bronchique circonférentiel.

Certaines de ces bronchectasies sont comblées par des sécrétions témoignant de la présence synchrone de bronchocèles. Il n'a pas été décidé de compléter l'exploration par un scanner des sinus à la recherche de polypes ou d'épaississement muqueux, l'association d'un *situs inversus* thoraco-abdominal et de bronchectasies étant évocatrice du syndrome de Kartagener.

Discussion.

Le syndrome de Kartagener est une maladie génétique très rare à transmission autosomique récessive (1, 2) qui se caractérise par l'association de trois signes :

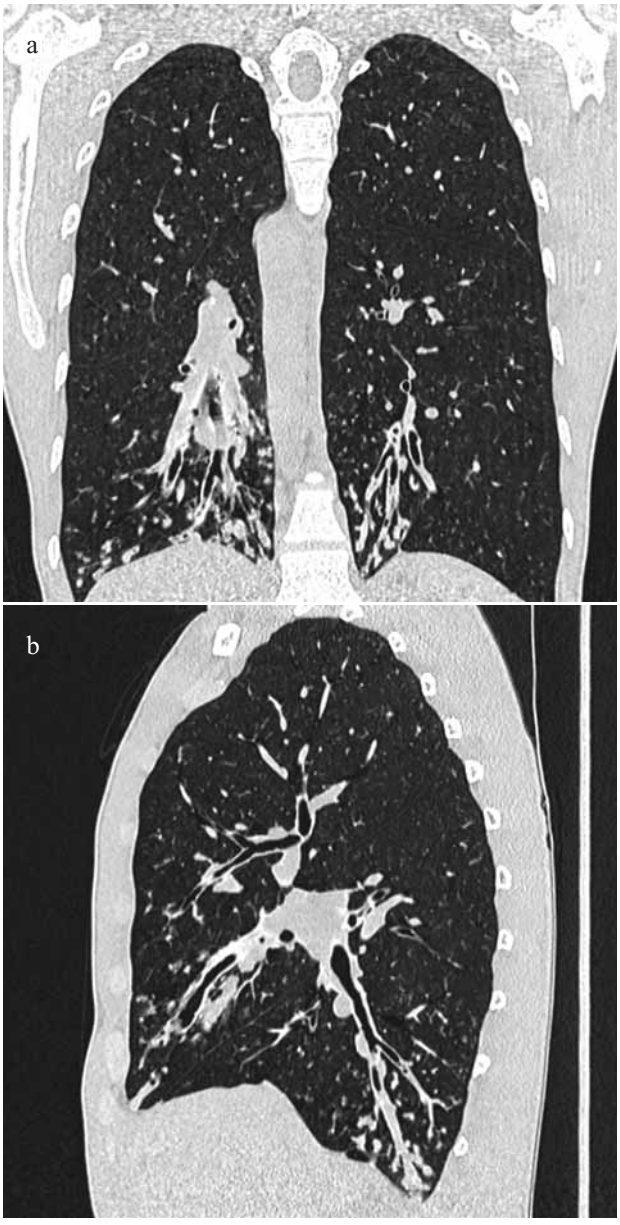


Figure 4. a et b : tomodensitométrie en coupes axiales, coronales et sagittales : a : dilatation des bronches avec bronchectasies prédominant au niveau des deux bases. b : syndrome bronchique avec épaississement pariétal circonférentiel. Bronchocèles ou impactions mucoïdes endo bronchiques sur bronchomégalies.

une bronchorrhée chronique avec bronchectasies, une sinusite chronique et un *situs inversus*. Il fait partie du syndrome d'immobilité ciliaire primitive plus communément appelé Dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Il s'agit donc d'une maladie constitutionnelle présente dès la naissance transmise par les deux parents. Sa prévalence est d'environ 1/20 000 pour la DCP et 1/40 000 pour le syndrome de Kartagener. Elle touche l'ensemble des organes qui sont dotés de cellules ciliées à savoir les voies aériennes (défaut d'épuration muco-ciliaire) et le flagelle des spermatozoïdes (asthénospermie). Il a été démontré (3) que bien que 250 protéines composent un cil et que cela suggère une grande hétérogénéité d'anomalie génétique, plus de 70 % des dyskinésies ciliaires primitives sont dues à une atteinte des bras de la dynéine. La dynéine est une protéine motrice qui permet de générer les mouvements des cils. Tous les gènes codant cette protéine sont maintenant connus grâce au séquençage du génome humain. Notre génome contient au moins treize gènes de chaîne lourde de dynéine axonémale (4 dans le bras externe et 8 dans le bras interne) (4, 5). À noter que 70 à 80 % des malades ont une anomalie de bras de dynéine dans les cils par atteinte des gènes des chaînes lourdes. Les principales mutations génétiques s'appellent DNAH5, DNAI1, DNAH11 (6). D'autres études ont montré que le gène responsable était sur le chromosome 19 en q13.4 (7, 8). La relation entre DCP et *situs inversus* a été partiellement établie en laboratoire sur des souris par atteinte des gènes Kif3a ou Kif3b. Ces souris n'ont pas de cils sur une structure embryonnaire qui initierait les mouvements préalablement définis de latéralisation à l'échelle moléculaire, ce qui expliquerait la détermination aléatoire de la direction de la latéralisation dans la plupart des DCP.

Au plan clinique, la maladie se manifeste donc par des infections respiratoires et ORL récidivantes dans l'enfance (infections pulmonaires, bronchites, sinusites, rhinites et otites chroniques) (9, 10). Elle peut atteindre les flagelles des spermatozoïdes et entrainer une infertilité masculine (11). Des manifestations cardiaques sont rares avec 10 % d'association DCP et malformation cardiaque (12). Le *situs inversus* est fréquemment ignoré et asymptomatique. Les atteintes pulmonaires caractéristiques peuvent se compliquer vers une dilatation des bronches (DDB) avec des surinfections chroniques évoluant par poussées intermittentes et peuvent évoluer vers des tableaux d'insuffisance respiratoire chronique par destruction parenchymateuse.

Les principaux diagnostics différentiels sont la mucoviscidose, le déficit immunitaire humoral (Bruton lié à l'X, hypogammaglobulinémie commune variable, déficit en sous classe d'Ig), la maladie ciliaire et le syndrome de Young en cas d'atteinte sinusienne associée ; les connectivites (polyarthrites rhumatoïdes, le syndrome de Sjögren ou la rectocolite hémorragique) et les séquelles infectieuses notamment post-virales (virus respiratoire syncytial, adénovirus, rougeole, coqueluche, mycoplasme, VIH) en l'absence d'atteinte sinusienne (13, 14).

Au plan diagnostic, le *situs inversus* thoracique et/ou abdominal fait appel à l'imagerie classique comme la radiographie standard. La recherche de bronchectasie, le suivi de l'état du parenchyme pulmonaire et le dépistage précoce des complications pulmonaires pourront être diagnostiqués par des examens tomodensitométriques, des Épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et des gaz du sang (trouble ventilatoire mixte à prédominance obstructive, test de réversibilité sous ß2 mimétiques) et par des examens cytobactériologiques des crachats (recherche de colonisation microbienne). Une échocardiographie transthoracique est souhaitable pour évaluer quelques rares malformations cardiaques associées et rechercher un retentissement cardiaque droit (Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)). La mise en évidence d'une DCP quant à elle faisait autrefois appel au test à la saccharine : dépôt de saccharine (sucre) dans les fosses nasales et meure du temps écoulé jusqu'à la sensation buccale du goût sucré (normale inférieure à 20 minutes) mais celui-ci est abandonné. Aujourd'hui, l'examen au microscope optique à contraste de phase sur biopsie fraîche de cellules ciliées permet de mettre en évidence les mouvements ciliaires et de détecter des anomalies de leur battement (cycle normal 9 à 10 battements par seconde). L'examen au microscope électronique permettant la détection d'anomalie ciliaire (absence de bras externe ou interne, absence de fibres radiaires ou absence de microtubules centraux) reste la technique de confirmation mais c'est une technique relativement longue, non disponible en routine et réalisée dans peu de centres d'étude (4, 8). Des cultures de cellules épithéliales permettent de distinguer les dyskinésies ciliaires primitives des dyskinésies ciliaires secondaires (tabac, environnement, infection virale notamment) avec un retour à un fonctionnement à la normale pour ces dernières (15, 16).

Il n'existe ce jour aucun traitement étiologique de la maladie bien que la thérapie génique semble être porteuse d'espoir en apportant aux cellules épithéliales des voies aériennes le gène normal. Une prise en charge précoce est primordiale pour minimiser et diminuer la fréquence des épisodes infectieux, limiter et retarder la dégradation de la fonction respiratoire et éviter les atteintes irréversibles du parenchyme pulmonaire dont seule la transplantation pulmonaire est curative. La prise en charge multidisciplinaire consiste en une kinésithérapie bihebdomadaire, une couverture vaccinale rigoureuse, un traitement précoce et adapté par antibiothérapie des surinfections ORL ou pulmonaires, le respect de règles d'hygiène élémentaires comme le lavage des mains réguliers. La pratique d'un sport est recommandée. Une surveillance annuelle par EFR, gaz du sang, radiographie pulmonaire et consultation ORL et pneumologique est préconisée. La chirurgie peut s'avérer nécessaire notamment dans l'ablation de polypes naso-sinusiens (13). Chez l'homme, un spermogramme avec étude de la mobilité des spermatozoïdes peut être utile sachant que ces derniers sont fécondants et peuvent être injectés directement dans l'ovocyte (technique ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection).

Concernant le statut général SIGYCOP 2100, le patient a été classé G = 5 inapte à l'engagement conformément à l'Instruction ministérielle 2100 du Service de santé des

armées (17). Une prise en charge civile ultérieure a été organisée afin d'assurer le suivi de ce patient.

Conclusion.

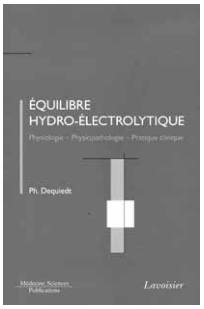
Le syndrome de Kartagener est une maladie autosomique récessive très rare (1/40 000) dont le diagnostic est basé sur la connaissance d'une triade clinique caractéristique reposant sur la présence d'un *situs inversus*, de bronchites à répétition et d'une sinusite chronique avec polypose nasosinusienne. Souvent de diagnostic fortuit, il mérite d'être connu par le plus grand nombre de praticiens des SMU. En effet, cet article souligne l'importance de l'examen clinique chez les personnels engagés volontaires lors de la visite d'incorporation (bruits du cœur, souffle cardiaque, auscultation pulmonaire), la confrontation systématique aux données de l'électrocardiogramme (ECG) et la nécessité de la réalisation d'une radiographie thoracique dès lors qu'il existe une symptomatologie respiratoire chez une jeune recrue.

Par ailleurs, l'intérêt de ce fait clinique est de rapporter le lien étroit qui existe et doit perdurer entre les hôpitaux des armées et les services médicaux d'unité, notamment dans le cadre des aptitudes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sturgess JM, Thompson MW, Czegledy-Nagy E, Turner JAP. Genetic aspects of immotile cilia syndrome. Am J Med Genet. 1986;25:149-60.
2. Skeik N, Jabr Fl. Kartagener syndrome. Int J Gen Med. Mayo clinic. 2011;4:41-3.
3. Maiti AK, Mattéi MG, Jorissen M, Volz A, Zeigler A, Bouvagnet P. Identification, tissue specific expression and chromosomal localization of several human dynein heavy chain genes. Eur. J. Hum. Genet. 2000;8(12):923-32.
4. Afzelius BA. Genetical and ultrastructural aspects of the immotile-cilia syndrome. Am J Hum Genet. 1981;33:852-4.
5. Bartolini L, Pan Y, Rossier C, Blouin J-L, Craigen WJ, Antonarak is SE. The DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene s mutated in one of form of PCD. Am J Hum Genet. 2000;67suppl.2:98.
6. Geremek M, Bruinenberg M, et al. Gene expression studies in cells from primary ciliary dyskinesia patients identify 208 potentials ciliary genes. Hum Genet. 2011;129:283-93.
7. Meeks M, Walne A, Spiden S, Simpson H, Mussaffi-Georgy H, Hamman HD, Fehaid EL. A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. J. Med. Genet. 2000;37:241-4.
8. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. Science, 1976;193:317-9.
9. Jorissen M, Bertrand B, Eloy P. Ciliary dyskinesia in the nose and parasinusal sinuses. Acta otorhinolaryngol Belg. 1997;51:353-66.
10. Prulière-Escabasse V, Coste A, Chauvin P, Fauroux B, et al. Otologic features in children with primary ciliary dyskinesia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;136(11):1121-6.
11. Nunez R, Lopez-Fernandez C, Arroyo F et al. Characterisation of sperm DNA damage in Kartagener's syndrome with recurrent fertilization failure: case revisited. Sex Reprod Healthc. 2010;1(2):73-5.
12. Bougioukas I, Mikroulis D, Danner B, Lawal L, et al. Coronary artery bypass surgery in a patient with Kartagener syndrome: a case report and literature review. J Cardiothorac Surg. 2010;5:68.
13. Bouvagnet P. Les dyskinésies ciliaires primitives et le syndrome de Kartagener. Encyclopédie Orphanet. Mars 2002.
14. Wang PC, Tiao WM, Tseng GY. Kartagener syndrome. Am J Med Sci. 2011;341(3):232.
15. Armengot M, Milara J, Mata M, Carda C, Cortijo J. Cilia motility and structure in primary and secondary ciliary dyskinesia. Am J Rhinol Allergy. 2010;24(3):175-80.
16. Kuehni CE, Frischer T, Strippolo MP, Maurer E, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. Eur Respir J. 2010;36(6):1248-58.
17. INSTRUCTION N° 2100/DEF/DCSSA/AST/AME relative à la détermination de l'aptitude médicale à servir. 2008. NOR DEFE0352636J.

VIENT DE PARAÎTRE



ÉQUILIBRE HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE

Physiologie – Physiopathologie – Pratique clinique

Philippe DEQUIEDT

L'équilibre du « milieu intérieur » conditionnant la vie cellulaire est un des rôles majeurs du rein. La moindre erreur thérapeutique en ce domaine peut avoir des conséquences dramatiques, cela malgré la puissance des mécanismes correcteurs mis en place par l'évolution. La maitrise de cette discipline particulièrement complexe est indispensable dans toutes les spécialités médicales.

Dans cet ouvrage, l'auteur, Philippe Dequiedt, enseignant et clinicien, traite l'équilibre hydroélectrolytique du milieu intérieur, sa physiologie, ses perturbations et leurs mécanismes étiopathogéniques. Il met l'accent sur la conduite pratique à tenir en clinique en leur présence, tant au plan du diagnostic que du traitement. Dans un premier temps, il rappelle les grandes fonctions du rein, notamment son rôle dans l'homéostasie du milieu intérieur et l'équilibre acide-hase. Il détaille ensuite les troubles de l'hydratation, les déséquilibres acide-base d'origine métabolique ainsi que les anomalies de l'ionogramme en s'appuyant sur des données cliniques et biologiques simples, rapidement et facilement accessibles aux cliniciens sur le terrain.

Dans un esprit didactique et pratique, les démarches diagnostiques et les stratégies thérapeutiques sont proposées sous forme de diagrammes ou d'algorithmes. Ce manuel, de rédaction claire et efficace, a pour vocation de rester « à portée demain » du clinicien dans sa pratique quotidienne.

Cet ouvrage s'adresse aux étudiants en médecine et internes se préparant aux spécialités telles que la néphrologie, l'anesthésie-réanimation, la médecine d'urgence, la médecine interne, la cardiologie, l'endocrino-diabétologie et la gastro-entérologie, ainsi qu'aux praticiens de ces spécialités.

Le professeur Philippe DEQUIEDT a enseigné la néphrologie à la faculté de médecine de Lille pendant plus de 30 ans. Professeur des universités-praticien hospitalier et chef de service au CHRU de Lille, il s'est impliqué dans toutes les activités inhérentes à la discipline néphrologie clinique, hémodialyse, dialyse péritonéale, prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë et chronique. Il a en outre pratiqué la réanimation médicale polyvalente.

*ISBN 978-2-257-20414-1 – Format 15,5x24cm – Pages : 212 – Prix : 39 € – Éditeur : **Médecine Science Publication - Lavoisier** – 11 rue Lavoisier – 75008 Paris – Tél. : 33(0)1 42 65 39 95 – Fax : 33(0)1 42 65 02 46 – www.Lavoisier.fr*

INFORMATION

Afin d'assurer un suivi régulier de l'acheminement de la revue « Médecine et Armées », merci de faire parvenir à la rédaction tous changements d'adresse d'affectation.

« Médecine et Armées » M^me^ M. SCHERZI
1 place Alphonse Laveran 75230 Paris Cedex 05

e-mail : medarmees@hiavdg.org
Lotus : martine.scherzi@sante.defense.gouv.fr
Tél. : 01 40 51 47 44
Fax. : 01 40 51 51 76