

Maladie rare : les dyskinésies ciliaires primitives

# La génétique lève le voile sur les DCP, peu connues du public

**Des généticiens de l'hôpital Henri Mondor, à Créteil, soutenus par la Fondation, ont identifié le premier gène impliqué dans des maladies respiratoires très rares, les DCP ou dyskinésies ciliaires primitives. Un progrès décisif pour établir un diagnostic précoce.**

Les dyskinésies ciliaires primitives (DCP) sont peu connues du grand public. Et pour cause, elles sont extrêmement rares, touchant un individu sur 16000. Ces maladies respiratoires se manifestent dès l'enfance par des symptômes tels que sinusites et bronchites à répétition et entraînent des altérations des poumons. Un médecin suédois nommé Afzelius découvre, au milieu des années 1970, que leur origine est loin d'être banale.

«Ce médecin a en effet montré que les infections respiratoires étaient dues à une anomalie des cils présents à la surface des cellules des voies aériennes», explique le Pr Serge Amselem, qui anime une équipe de recherche de l'Inserm soutenue par vos dons et spécialisée dans la génétique des DCP à l'hôpital Henri-Mondor. «Or, ces cils, poursuit le chercheur, sont en première ligne pour assurer la défense de l'appareil respiratoire, en participant, par leur battement, à l'élimination des particules étrangères inhalées et piégées dans le mucus respiratoire.»

Aujourd'hui, seule l'analyse de la structure des cils au microscope électronique permet de poser clairement le diagnostic ;  
- une technique développée à Créteil depuis une vingtaine d'années par le Dr Estelle Escudier, pédiatre et collègue du Pr Amselem. Face à des symptômes, somme toute, assez communs chez l'enfant, encore faut-il penser à ce diagnostic.

**Kinésithérapie et antibiothérapie**  
«D'autres observations apportent une aide supplémentaire, signale Serge

Amselem. Les DCP sont des maladies génétiques touchant plusieurs personnes dans une même famille.

De plus, dans la moitié des cas, on observe un situs inversus, c'est-à-dire une rotation inverse des organes - le cœur, en particulier, est situé à droite. Enfin, chez la plupart des hommes atteints de DCP, on constate une stérilité due à une immobilité du flagelle des spermatozoïdes, qui sert normalement à les propulser et dont la structure est voisine de celle des cils.» À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif susceptible de remédier définitivement à l'anomalie de structure des cils. Toutefois, on dispose de traitements palliatifs (kinésithérapie et antibiothérapie adaptée) qui permettent de ralentir la destruction pulmonaire.

«Et, surtout, avertit le Pr Amselem, plus tôt se fera la prise en charge, meilleures seront la fonction pulmonaire et la qualité de vie des patients.» D'où la nécessité d'un dépistage précoce. Si la détection des gènes défectueux représente une piste de recherche idéale, pour les chercheurs, tout le problème est précisément d'identifier les gènes responsables...  
Gaëlle Pennarun, jeune chercheur qui a bénéficié d'une aide de la FRIVl<sup>1</sup> pour terminer sa thèse de doctorat dans l'équipe de Serge Amselem, encadrée par Bénédicte Duriez et avec l'aide d'Anne-Marie Bridoux, s'est intéressée à une microalgue appelée *chlamydomonas*. Une approche originale pour trouver les défauts génétiques à l'origine des DCP. Une équipe de scientifiques avait déjà observé que cette microalgue possède des flagelles ressemblant beaucoup aux cils des cellules respiratoires de l'homme. De surcroît, des mutants de cette microalgue ont des flagelles qui sont rendus immobiles par des défauts de structure proches de ceux que l'on observe dans les cils des patients atteints de DCP. Et plusieurs gènes responsables de ces défauts sont connus chez *chlamydomonas*.

## Une approche fructueuse

«Nous avons recherché, explique Serge Amselem, certains de ces gènes chez l'homme, et resté si leur séquence est modifiée chez ces patients.» U approche s'est révélée fructueuse. «Notre équipe a ainsi pu identifier le premier gène responsable de la maladie. Nommé DNAI, il code une protéine entrant dans la composition des cils.» Parmi tous les prélèvements testés, seuls ceux de deux patients portaient une anomalie dans une forme du gène DNAI : DNAI 1. «Nous avons ainsi mis en évidence que ces affections ne sont provoquées par une seule anomalie génétique, mais par plusieurs. Selon la même approche, nous avons repéré deux autres gènes, DNAI2 et hPF20, qui pourraient être impliqués dans la maladie. Mais à ce jour, aucune anomalie dans ces gènes n'a été identifiée parmi les patients que nous suivons.»

## A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif

Pourtant, les chercheurs sont loin d'être découragés. D'une part, ces résultats négatifs n'excluent pas que les deux gènes DNAI2 et hPF20 puissent être en cause chez d'autres patients. Et d'autre part, les généticiens ont développé un nouveau système d'étude. «Nous utilisons des cultures de cellules ciliées respiratoires afin d'identifier les différents acteurs de la formation des cils», indique Serge Amselem. Etape clé pour décrypter les bases moléculaires des DCP. Si le chemin est encore long avant de comprendre tous les mécanismes de la pathologie, il n'empêche que l'identification du gène DNAI 1 permet déjà de réaliser des dépistages dans certaines familles à risque. Avancée décisive pour une prise en charge immédiate de l'enfant.

x Dans le cadre d'un partenariat avec l'a Fondation Groupama