

Dyskinésie ciliaire primitive: brève mise à jour et critères diagnostics actuels

Loretta Müller¹, Claudia Kuehni^{1,2}, Stefan A. Tschanz³, Andreas Jung⁴, Philipp Latzin¹ et Carmen Casaulta¹

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Résumé

La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) décrit un groupe de maladies congénitales avec un trouble de la motilité ciliaire. L'hérédité et l'atteinte de la fonction ciliaire sont variables, le tableau clinique (phénotype) et l'évolution sont par conséquent hétérogènes. Le diagnostic est complexe et exige de l'expérience dans la réalisation et interprétation des tests. Il faut absolument viser un diagnostic précoce afin de traiter les enfants atteints rapidement et de manière ciblée.

Manifestations cliniques

Alors que le syndrome de Kartagener classique, avec situs inversus, bronchiectasies et sinusite chronique, évoque rapidement la possibilité d'un trouble de la fonction ciliaire, le diagnostic s'avère difficile pour la plupart des patients. À peine la moitié présente un situs inversus. Les bronchiectasies sont une complication tardive d'une DCP mal soignée et ne devraient pas être utilisées pour le diagnostic mais plutôt prévenues. Et les symptômes typiques (toux, otites et rhinite) sont peu spécifiques. Pour influencer favorablement l'évolution, le diagnostic doit être posé aussi précocement que possible et le patient pris en charge par une équipe multidisciplinaire dans un centre spécialisé, en étroite collaboration avec le pédiatre ou le médecin de famille. La combinaison d'une toux produc-

tive prolongée, d'otites récidivantes et d'une rhinite/sinusite chronique doit évoquer une DCP. Plus de 50% des enfants ont des problèmes respiratoires pendant la période néonatale, se manifestant par un syndrome de détresse respiratoire tardif du nouveau-né à terme ou une pneumonie néonatale. La toux chronique et la rhinite apparaissent souvent déjà pendant les premiers jours de vie.

On peut par ailleurs énumérer une longue liste d'autres symptômes, présents chez certains patients (*tabl. 2*); nombre d'entre eux sont pourtant rares.

- Toux productive prolongée, souvent dès les premiers jours de vie
- Rhinite chronique et rhinosinusite
- Otites récidivantes et épanchement chronique de l'oreille moyenne
- Syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né à terme
- Situs inversus (attention: seulement 50%)

Tableau 1: Ces symptômes doivent évoquer une DCP

Le score PICADAR développé par le centre diagnostique de Southampton et validé par des centres externes (*tabl. 3*), permet d'estimer la probabilité du diagnostic de DCP (*fig. 1*). Il est important de savoir que ce score ne devrait être appliqué que chez les enfants avec une toux chronique³.

Physiopathologie

À l'origine des symptômes se trouve une fonction absente ou pathologique d'organites cellulaires hautement complexes, les cils. Ces structures filiformes avec un cytosquelette microtubulaire, situées sur la membrane api-

cale, sont groupées en cils motiles et non-motiles. On les trouve dans presque tous les organes; ils ont, outre la circulation de liquides, de multiples fonctions de transport et sensorielles, et sont impliqués dans la physiopathologie de nombreuses maladies syndromiques. À mentionner spécifiquement sont les cils nodaux qui font circuler, pendant le développement embryonnaire, par leurs mouvements rotatoires le liquide environnant et déterminent ainsi la latéralisation correcte des organes. Si les cils ne fonctionnent pas normalement, la latéralisation est aléatoire et dans 50% des cas se développe un situs inversus.

Épidémiologie

La DCP est sous-diagnostiquée en Suisse. À partir d'une prévalence de 1:10000⁴) et une population de 8.4 millions, devraient vivre en Suisse environ 840 personnes avec une DCP. Malgré des enquêtes répétées auprès de tous les pneumologues pour adultes et pédiatres, d'autres spécialistes (ORL) et d'organisations de patients, le registre suisse des patients avec DCP ne compte que 133 patients. Une explication pour ce taux de détection insuffisant est d'une part la symptomatologie non spécifique et variable, surtout chez les patients sans situs inversus, d'autre part les difficultés diagnostiques qui imposent de grandes exigences en infrastructures et expérience. Les connaissances concernant la maladie sont en outre encore insuffisantes dans le corps médical, bien que le nombre de patients pédiatriques autant qu'adultes adressés aux centres diagnostiques ait augmenté de façon réjouissante ces dernières années.

Diagnostic

Le diagnostic est un véritable défi. Il n'y a pas de test standard-or confirmé, mais la combinaison de plusieurs examens²) est nécessaire: monoxyde d'azote nasal (nNO), le prélèvement de cellules épithéliales nasales pour la vidéomicroscopie numérique à haute vitesse (VMHV), la microscopie électronique en transmission (MET), l'immunofluorescence (IF), la culture de cellules et les analyses génétiques^{2),5}).

Monoxyde d'azote nasal (nNO)

Le NO est produit par les cellules épithéliales des voies respiratoires inférieures et supé-

Abréviations

DCP	Dyskinésie ciliaire primitive
nNO	Monoxyde d'azote nasal
VMHV	Vidéomicroscopie numérique à haute vitesse
MET	Microscopie électronique en transmission
IF	Immunofluorescence
ERS	European Respiratory Society

¹Pädiatrische Pneumologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern, Universität Bern, Schweiz; ²Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Schweiz; ³Institut für Anatomie, Universität Bern, Schweiz; ⁴Pneumologie, Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz

Tranche d'âge	Manifestation	Indication au diagnostic DCP		Fréquence chez DCP
		absolue	relative	
Toutes	Toux productive persistante sans autre cause	X		Fréquent
	Situs inversus (total ou partiel)	X		À peine 50%
	Hétérotaxie (défauts de latéralisation complexes) avec/sans malformations cardiaques et symptômes respiratoires	X		Env. 10%
	Malformation cardiaque congénitale complexe (surtout TGV)	X		Env. 5%
	Rhinite non allergique persistante	X		Fréquent
	Fratricie de patients avec DCP	X		Fréquent
	Otite moyenne chronique	X		Fréquent
	Sténose de l'aqueduc avec ventriculomégalie et hydrocéphalie		X	Très rare
	Garçons avec syndrome oro-facio-digital de type 1	X		Très rare
	Atrésie œsophagienne et biliaire		X	Très rare
Nourrissons	Syndrome de détresse respiratoire néonatal, atélectasie du nouveau-né à terme	X		Fréquent
	Rhinorrhée persistante, débutant les premiers jours de vie	X		Fréquent
Enfants	Toux grasse/productive avec atélectasies récidivantes (surtout lobe moyen) et pneumonie d'origine inconnue	X		Fréquent
	Bronchiectasies d'origine inconnue	X		Fréquent
	Asthme atypique résistant au traitement (notamment avec toux grasse)	X		Fréquent
	Rhinite quotidienne résistant au traitement	X		Fréquent
	Otite moyenne chronique avec épanchements et surdité de transmission	X		Fréquent
	Sinusite chronique		X	Fréquent
	Maladie de reflux gastro-œsophagien sévère	X		Moyenne
	Rétinite pigmentaire (garçons)		X	Très rare
	Maladie polykystique des reins		X	Très rare
	Bronchiectasies d'origine indéfinies (notamment lobe moyen/lingula et lobe inférieur)	X		Fréquent
Adolescents/adultes	Production chronique d'expectorations muco-purulentes	X		Fréquent
	Polypose nasale		X	Moyenne
	Dégradation progressive, d'origine inconnue de la fonction pulmonaire		X	Fréquent
	Hippocratisme digital		X	Moyenne
	Infertilité par asthénospermie	X		Fréquent
	Infertilité féminine et grossesse extra-utérine		X	Rare

Tableau 2 : Symptômes possibles de DCP. Les symptômes fréquents sont en gras. Modifié d'après¹⁾ et complété d'après²⁾.

rieures. La concentration en NO dans les voies respiratoires inférieures d'une personne en bonne santé est de 25 ppb, dans le nez entre plusieurs centaines et >1000 ppb. Les taux de NO des patients avec DCP ne sont que de quelques ppb, la raison du nNO abaissé n'étant pas claire⁶⁾. La mesure du nNO est une bonne méthode de dépistage de DCP dans les centres tertiaires, la valeur prédictive d'un taux de nNO bas avec des patients moins sélectionnés (comme c'est le cas lors de la prise en charge primaire) est par contre mauvaise – seulement très peu (<10%) des pa-

tients avec un nNO bas détecté dans un cabinet médical ont effectivement une DCP^{5),7)}. On constate aussi des résultats faux-négatifs (p.ex. en présence d'un rhume, de polypes nasaux, d'une sinusite, etc.). Si l'anamnèse est très évocatrice d'une DCP, des investigations approfondies sont indiquées même si le taux de nNO est normal; on sait en effet que pour certaines mutations DCP le nNO se situe dans la norme²⁾. La technique de mesure du NO nasal dépend de l'âge, demande beaucoup d'expérience et devrait donc être effectuée dans des centres spécialisés²⁾.

Prélèvement de cellules épithéliales

Lorsque l'anamnèse et le score PICADAR corroborent la suspicion d'une DCP et/ou les taux de nNO sont bas, des investigations approfondies sont indiquées. Des cellules épithéliales sont prélevées par brossage nasal (plus rarement bronchique) et préparées pour l'analyse. Le brossage nasal consiste à introduire des petites brosses dans les narines afin de prélever, par un mouvement rotatoire, des cellules des cornets moyen et inférieur. La manœuvre est ressentie comme désagréable voire douloureuse. L'application d'un anesthé-

PICADAR		
Does the patient have a daily wet cough that started in early childhood?	Yes – complete PICADAR No – STOP. PICADAR is not designed for patients without a wet cough	
1. Was the patient born pre-term or full term?	Term	2
2. Did the patient experience chest symptoms in the neonatal period (e.g. tachypnoea, cough, pneumonia)?	Yes	2
3. Was the patient admitted to a neonatal unit?	Yes	2
4. Does the patient have a situs abnormality (situs inversus or heterotaxy)?	Yes	4
5. Does the patient have a congenital heart defect?	Yes	2
6. Does the patient have persistent perennial rhinitis?	Yes	1
7. Does the patient experience chronic ear or hearing symptoms (e.g. glue ear, serous otitis media, hearing loss, ear perforation)?	Yes	1
Total score =		

Tableau 3 : Score PICADAR. Probabilité de DCP chez l'enfant avec une toux productive chronique³⁾.

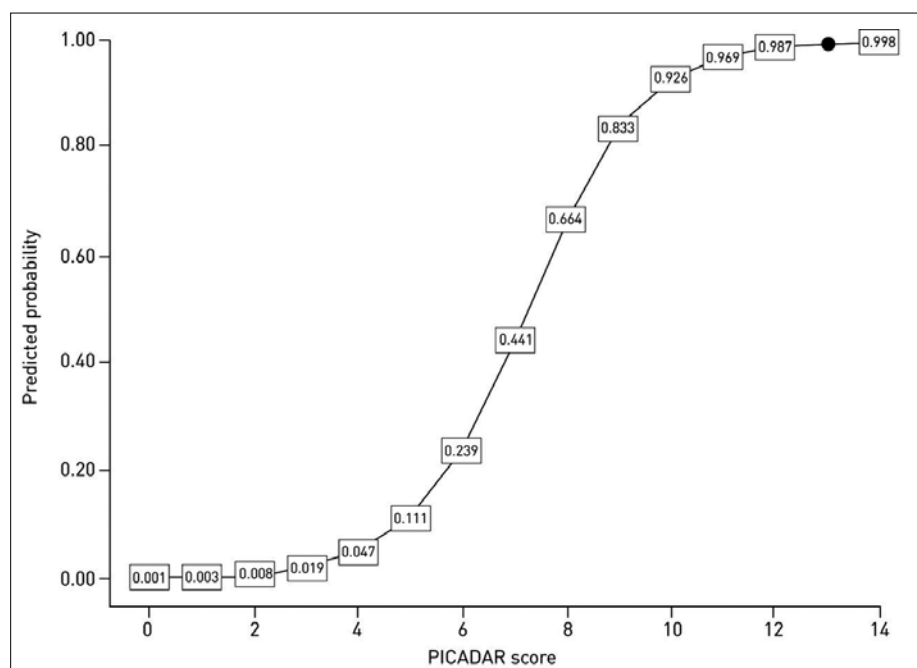


Figure 1 : Probabilité de DCP. Sur l'axe Y on peut lire la probabilité d'une DCP pour la valeur du score PICADAR correspondant (axe X)³⁾.

sique local influence le battement des cils et est donc contre-indiquée. La manœuvre peut éventuellement être atténuée par un sédatif. La récolte de cellules est d'autant meilleure que l'examineur a de l'expérience. Les cellules doivent être préparées le plus rapidement possible (heures) après le prélèvement.

Vidéomicroscopie numérique à haute vitesse (VMHV)

Les cellules prélevées sont examinées au microscope et le battement des cils enregis-

tré par VMHV (300 images/seconde). Des programmes spécifiques permettent d'observer et d'analyser le battement des cils au ralenti (30-60 images/seconde) (fig. 2). On apprécie les caractéristiques du battement (mouvement, amplitude, coordination à l'interne d'une cellule ainsi qu'entre les cellules) et la fréquence. La fréquence des battements est souvent réduite lors de DCP, mais peut aussi être augmentée pour certaines mutations. La fréquence des battements ne doit donc jamais être utilisée seule pour l'appré-

ciation, mais toujours en combinaison avec les mouvements ciliaires²⁾.

La VMHV est aujourd'hui l'élément central du diagnostic de la DCP; on l'effectuera lors de toute suspicion clinique de DCP avec nNO abaissé à plusieurs reprises. Les lignes directrices internationales ERS recommandent de répéter trois fois la mesure du nNO et la VMHV, avant de confirmer le diagnostic. Il n'est pas clair actuellement si cela est nécessaire lorsque les résultats sont sans équivoque²⁾. La VMHV ne devrait pas être la seule méthode utilisée pour poser le diagnostic, des déficits subtils étant souvent difficiles à détecter; la confirmation par une deuxième méthode augmente la fiabilité du diagnostic.

L'avantage de la VMHV par rapport à la microscopie électronique en transmission (MET) est de ne pas seulement constater des défauts structuraux mais aussi des variantes fonctionnelles de DCP, qui échappent à l'analyse des ultrastructures⁸⁾. La technique exige de l'expérience et l'équipement correspondant, elle ne se fait donc que dans des centres spécialisés qui effectuent un nombre suffisant d'analyses (en Suisse actuellement HUG Genève, Clinique pédiatrique de l'île, Berne et Clinique pédiatrique Zurich).

Microscopie électronique en transmission (MET)

Longtemps l'examen de l'ultrastructure ciliaire par MET était considéré le standard-or pour le diagnostic de DCP. Mais depuis qu'ont été découvertes plusieurs mutations occasionnant une DCP à l'ultrastructure normale⁹⁾, et que des méthodes modernes permettent d'analyser la fonction ciliaire, la MET a actuellement surtout un caractère équivoque. On part du principe qu'environ 30% des cas de DCP ont une ultrastructure normale.

L'ultrastructure des cils consiste en 9 doublets de microtubules périphériques et deux microtubules centraux supplémentaires que l'on appelle paire centrale, connectés par le complexe régulateur nexine-dynéine. Chaque doublet possède un rayon dirigé vers le centre (fig. 3). La MET permet essentiellement de constater des défauts des bras de dynéine internes et externes, la désorganisation des doublets avec ou sans déplacement des microtubules centraux (e.a. « transposition », fig. 4) et une mauvaise orientation des microtubules centraux. L'analyse par MET demande du temps et occasionne des coûts substan-

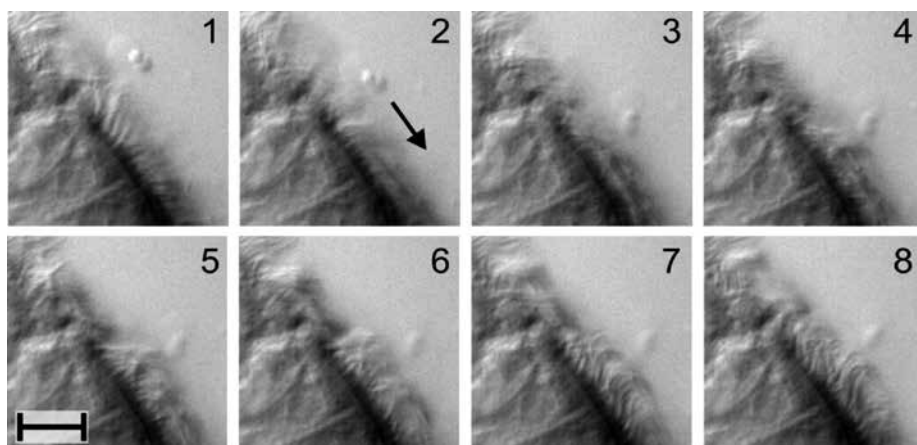


Figure 2: Image VMHV d'un brosseage nasal. Garçon de 2 ans avec une bronchite chronique, pas d'anamnèse évoquant une DCP. Est visible le transport d'une particule (flèche), mouvement normal des cils. Séquence d'un cycle complet de battements, d'une durée d'environ 80 ms (fréquence 12 Hz). Barre 10µm.

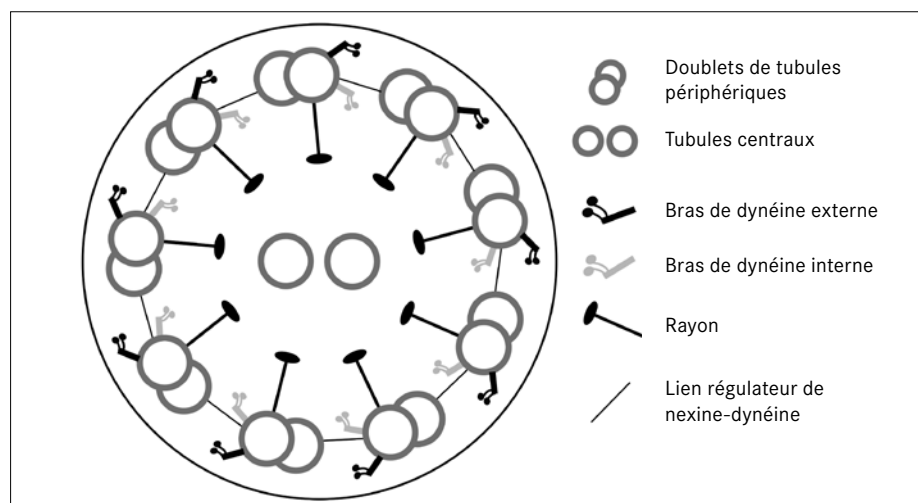


Figure 3: Représentation schématique de l'ultrastructure ciliaire.

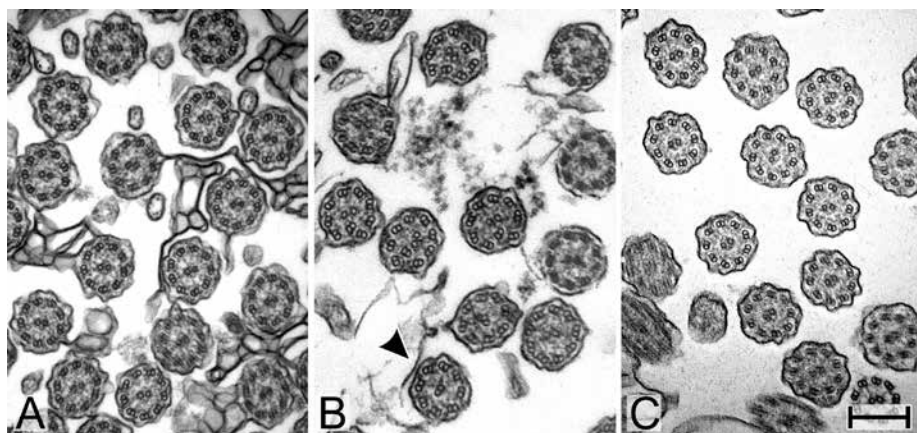


Figure 4: Images MET de coupes de cils cellulaires. Brosseages nasaux humains, agrandissement environ 60 000x. Barre 250 nm. A: contrôle sain, fillette de 10 ans, rhinopathie chronique, image vitale normale. B: garçon de 2 mois, pneumopathie indéfinie, image vitale avec fréquence de battements réduite, diagnostic de DCP sur la base de troubles tubulaires à la MET, e.a. des transpositions multiples (flèche, tubules centraux absents, un doublet de tubules périphériques glisse vers le centre). C: garçon de 7 ans, pneumopathie chronique indéfinie, cils totalement non motiles. Diagnostic de DCP basée sur l'absence des bras de dynéine internes et externes.

tiels. Elle exige aussi une grande expérience et un équipement approprié et ne peut donc se faire que dans des centres spécialisés par des spécialistes formés.

Immunofluorescence (IF)

Ces dernières années l'IF a été ajoutée à la palette diagnostique de la DCP. L'IF met en évidence des protéines spécifiques des cils cellulaires et en l'occurrence leur absence. Cette méthode est plus rapide et moins coûteuse que la MET¹⁰, utilise des appareils moins chers et permet de mettre en évidence certains défauts qui ne sont pas détectés par la MET. En raison de sa meilleure sensibilité, l'IF a entre temps remplacé dans certains centres la MET en tant qu'instrument diagnostique de la DCP. Les limites de la méthode sont données surtout par la disponibilité d'anticorps dirigés contre les protéines spécifiques.

Culture de cellules

La culture de cellules épithéliales situées à la limite air-liquide (air-liquid-interface) est une possibilité de contourner les difficultés du brosseage nasal. Elle permet d'éliminer les éventuelles pathologies secondaires infectieuses et d'augmenter le nombre de cellules et groupes de cellules utilisables pour la VMHV, la MET et l'IF. La difficulté consiste à amener les cellules à la «ré-différentiation», c'est-à-dire à la ciliogénèse in vitro. Cela est possible par des protocoles spécialisés et en utilisant des milieux de culture spécifiques. Cette procédure demande un équipement adapté et de l'expertise, et elle dure plusieurs semaines. Entre temps les chances d'obtenir, par les milieux de culture récents, une néo-ciliogénèse sont bonnes (env. 80-90%), mais il est toujours possible qu'un échantillon soit contaminé ou que les cils cellulaires ne se forment pas. Dans ces situations le brosseage doit être répété.

La culture de cellules à elle seule ne livre pas le diagnostic de DCP, mais elle améliore les résultats de VMHV, MET et IF, notamment dans les cas où le diagnostic primaire s'avère difficile en raison de modifications secondaires et/ou de sécrétions. C'est la raison pour laquelle la ERS recommande explicitement le recours à la culture de cellules².

Génétique

L'intensité très variable des troubles fonctionnels et les manifestations cliniques hétérogènes qui en résultent, sont le résultat des

différents défauts génétiques sous-jacents. Il est entre temps possible d'identifier la mutation génétique à l'origine d'une DCP dans 50-75% des cas. Mondialement on a découvert à ce jour une quarantaine de gènes dont la mutation engendre une DCP. L'analyse de défauts génétiques associés à la DCP est aujourd'hui encore du domaine de la recherche, elle peut néanmoins contribuer, dans certains cas, au diagnostic de DCP. Le nombre de gènes impliqués étant grand, l'analyse génétique est complexe et onéreuse. Outre l'identification de

la mutation par next-generation-sequencing, il faut une confirmation par Sanger sequencing et un recoupement avec les parents. Avec l'identification d'autres gènes responsables de la DCP et les technologies de high-throughput sequencing, la génétique prendra à l'avenir encore plus d'importance.

Diagnostic de la dyskinésie ciliaire primitive

Le diagnostic de la DCP ayant connu, ces dernières années, un développement fulgu-

rant, il n'existe pas encore en Suisse de structures établies et conformes aux nouvelles directives de la ERS. Certaines analyses sont effectuées dans différents centres; comme mentionné la VMHV p.ex. à l'HUG Genève, à la Clinique pédiatrique de l'Ille, Berne et à la Clinique pédiatrique Zurich. La figure 5 donne un aperçu de la conduite nouvellement établie pour le diagnostic de DCP à la Clinique pédiatrique de l'Ille, Berne.

Traitement

Le traitement des patients avec une DCP ne se base que sur quelques rares études ciblées, par contre essentiellement sur l'expérience clinique et par analogie aux traitements des patients avec une mucoviscidose, des bronchiectasies ou une sinusite chronique d'étiologie différente. Les recommandations thérapeutiques actuelles, basées sur un consensus d'experts internationaux en DCP, ont été résumées dans plusieurs revues^{(11), (12)}. Les patients sont pris en charge – préférablement en collaboration avec le pédiatre ou le médecin de famille – par une équipe multidisciplinaire dans un centre DCP, où sont effectués des contrôles cliniques à intervalles de généralement 3 mois. Parmi les spécialistes impliqués figurent les pneumologues pédiatres, les médecins ORL, les physiothérapeutes et des professionnels du domaine social. Les contrôles sont complétés par des examens de la fonction pulmonaire, microbiologiques à partir de frottis de gorge et expectorations, ainsi que régulièrement d'imagerie.

Le traitement quotidien s'oriente selon les symptômes et comprend des lavages bronchiques et nasaux par des inhalations humides et des rinçages nasaux avec de la solution physiologique ainsi que de la physiothérapie respiratoire adaptée à l'âge (drainage des sécrétions)⁽¹³⁾. Paff et al. ont publié en 2017 les résultats concernant l'inhalation de solution saline hypertonique par des patients avec une DCP⁽¹⁴⁾. Bien que l'efficacité n'ait pas été prouvée sans équivoque, ces données sont importantes, s'agissant de la première étude thérapeutique randomisée avec des patients présentant une DCP. Des examens microbiologiques à partir d'échantillons prélevés régulièrement dans les voies respiratoires inférieures – alternativement par frottis de gorge – sont obligatoires; la plupart des patients avec une DCP sont chroniquement colonisés par des germes typiques comme *H. influenzae* ou *S. aureus*. L'éradica-

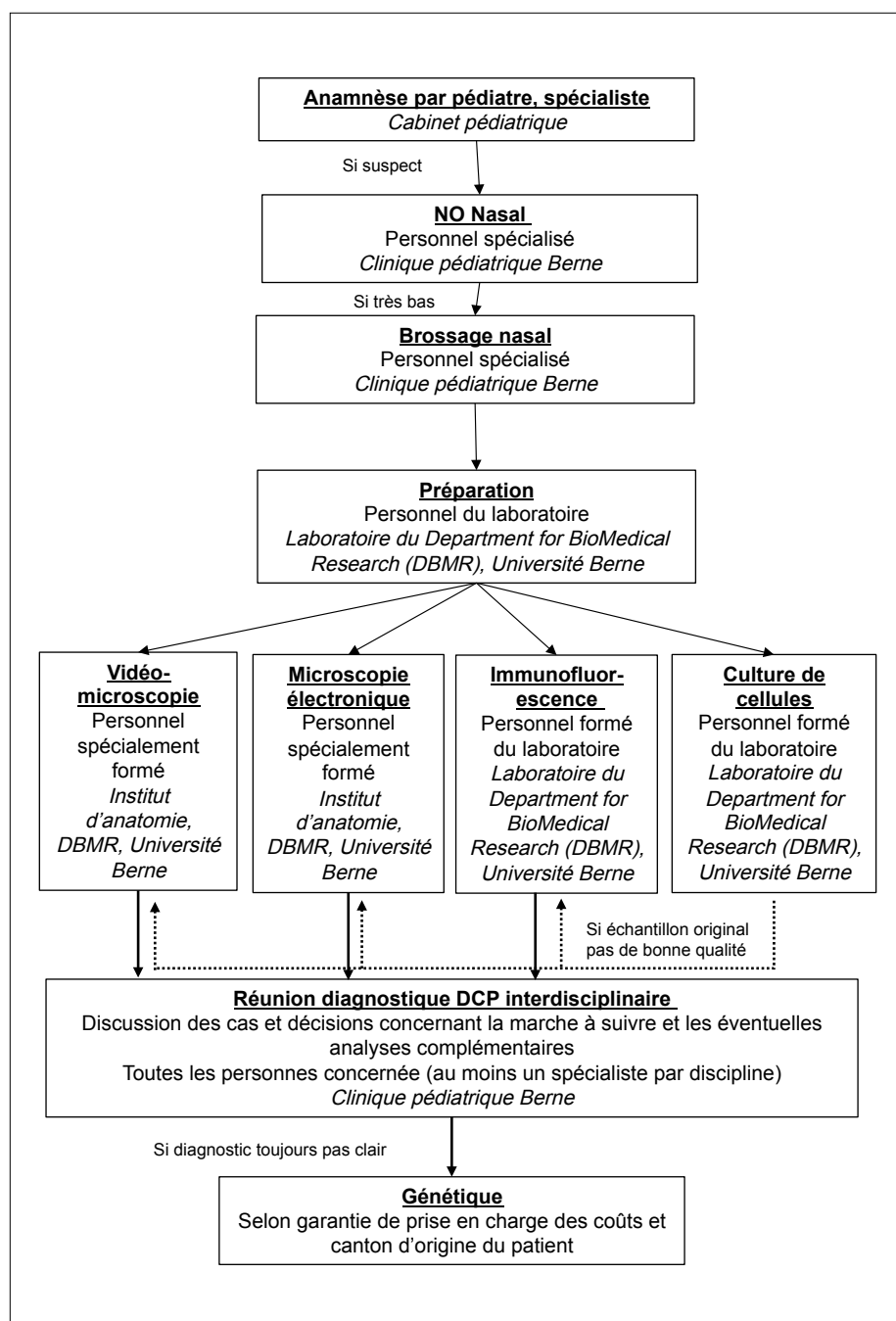


Figure 5: Clinique pédiatrique de l'Ille, Berne, exemple de la procédure diagnostique lors d'une suspicion de dyskinésie ciliaire primitive.

tion ne réussit en général pas et n'est pas non plus visée; les exacerbations pulmonaires sont traitées précocement en fonction des résistances afin d'éviter la formation de bronchiectasies. Des germes problématiques comme *P. aeruginosa* subissent un traitement agressif par inhalation et systémique. Une étude multicentrique soutenue par l'UE examine actuellement l'effet d'un traitement prophylactique à long terme avec azithromycine sur l'évolution de l'atteinte pulmonaire. Dans un avenir proche d'autres études thérapeutiques seront faites afin d'établir des plans de traitement de la DCP basés sur l'évidence¹²⁾. Sur le plan pédiatrique général on recommande des vaccinations (pneumo-coques, annuellement grippe) et le contrôle de l'état nutritionnel, un poids insuffisant corrélant avec une mauvaise fonction pulmonaire. Le taux de vitamine D est souvent bas et doit être surveillé et éventuellement corrigé. Des contrôles réguliers de l'audition sont recommandés et en cas d'épanchement de l'oreille moyenne avec surdité de transmission on envisage l'adaptation d'un appareil auditif. La pose de drains trans-tympaniques se fera avec prudence: dans 30% des cas on observe par la suite une otorrhée purulente chronique.

Évolution et perspectives

Les données actuelles que nous livrent les études de registres, montrent que les patients avec une DCP ont un retard de croissance déjà pendant l'enfance, associé à une diminution de la fonction pulmonaire¹⁵⁾. Le diagnostic précoce et la prise en charge par des centres spécialisés contribuent considérablement à une meilleure fonction pulmonaire et survie¹⁵⁾. Plusieurs études en cours sur différents traitements et l'identification des mutations sous-jacentes contribueront dans un avenir proche à une meilleure compréhension et de nouvelles possibilités thérapeutiques de cette maladie.

Références

- 1) Nüßlein T, Brinkmann F, Ahrens P, Ebsen M, Jung A, Kirchberger W, et al. Diagnostik der primären ziliären Dyskinesie. 2013.
- 2) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
- 3) Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-12.
- 4) Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1248-58.
- 5) Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff).* 2017;13(3):166-78.
- 6) Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1024-32.
- 7) Kuehni CE, Lucas JS. Toward an Earlier Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. Which Patients Should Undergo Detailed Diagnostic Testing? *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1239-43.
- 8) Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(3):518-24.
- 9) Wirschell M, Olbrich H, Werner C, Tritschler D, Bower R, Sale WS, et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet.* 2013;45(3):262-8.
- 10) Shoemark A, Frost E, Dixon M, Olsson S, Kilpin K, Patel M, et al. Accuracy of Immunofluorescence in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):94-101.
- 11) Lucas JS, Alanin MC, Collins S, Harris A, Johansen HK, Nielsen KG, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(10):779-90.
- 12) Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145).
- 13) Schofield LM, Duff A, Brennan C. Airway Clearance Techniques for Primary Ciliary Dyskinesia; is the Cystic Fibrosis literature portable? *Paediatr Respir Rev.* 2018;25:73-7.
- 14) Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, Lutter R, Vonk Noordegraaf A, Haarman EG. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
- 15) Goutaki M, Halbeisen FS, Spycher BD, Maurer E, Belle F, Amirav I, et al. Growth and nutritional status, and their association with lung function: a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Eur Respir J.* 2017;50(6).

Correspondance

philipp.latzin@insel.ch