

Dyskinésie ciliaire primitive

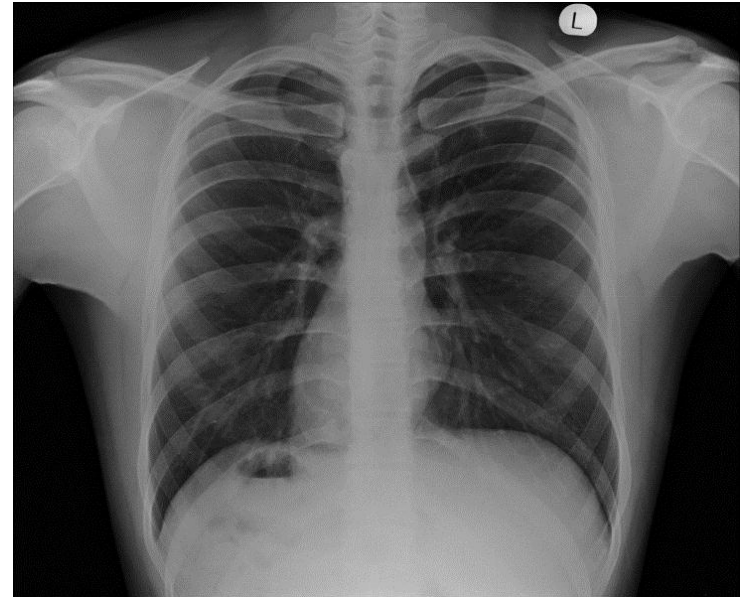
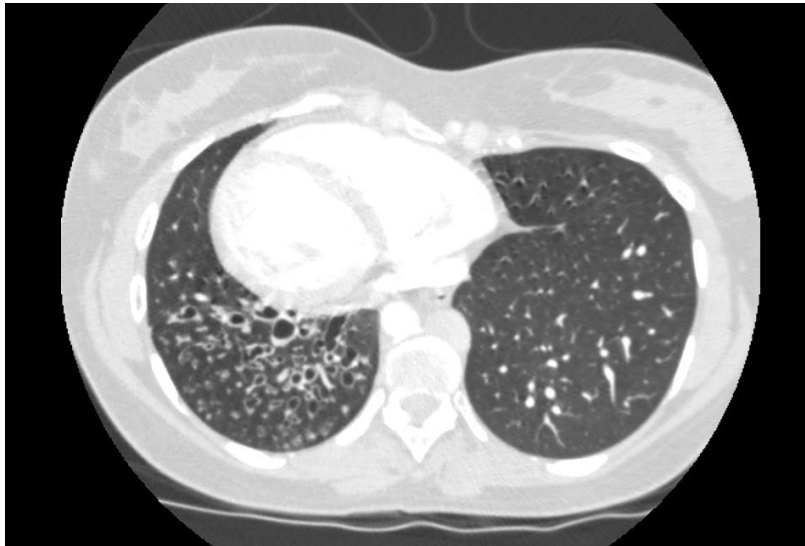
Diagnostic actuel



Dr C. Daccord - 01.05.2014
Service de pneumologie

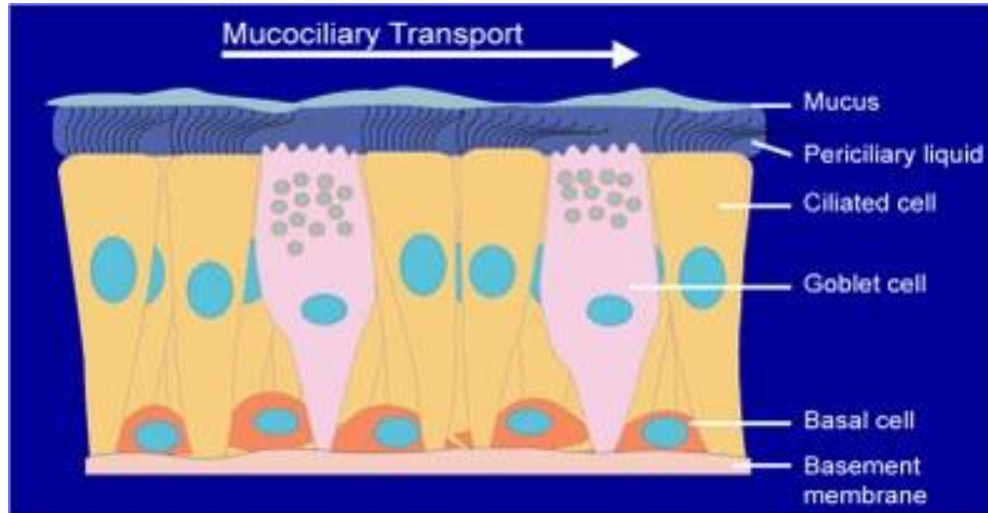
Dyskinésie ciliaire primitive (DCP)

- Désordre héréditaire rare
- Autosomique récessif
- Infection chronique voies respiratoires supérieures et inférieures



- Situs inversus : 40-50%
- Infertilité masculine

Dyskinésie ciliaire primitive



From Mucociliary Clearance & Aerosol Research
The University of North Carolina at Chapel Hill

- Fonction ciliaire anormale, en général associée à des anomalies ultrastructurelles de l'axonème ciliaire
- Altération clearance muco-ciliaire -> accumulation sécrétions VA (yc bactéries et allergènes) -> inflammation et infection chronique

Dyskinésie ciliaire primitive

Historique

- Siewert, 1904 : bronchiectasies et *situs inversus*
- Kartagener, 1933 : 11 cas de *situs inversus*, bronchiectasies et sinusite chronique
- 1975 : ultrastructure ciliaire
- Années suivantes : fonction ciliaire
- Génétique



« Syndrome de Kartagener » : DCP avec situs inversus

Dyskinésie ciliaire primitive

Histoire naturelle

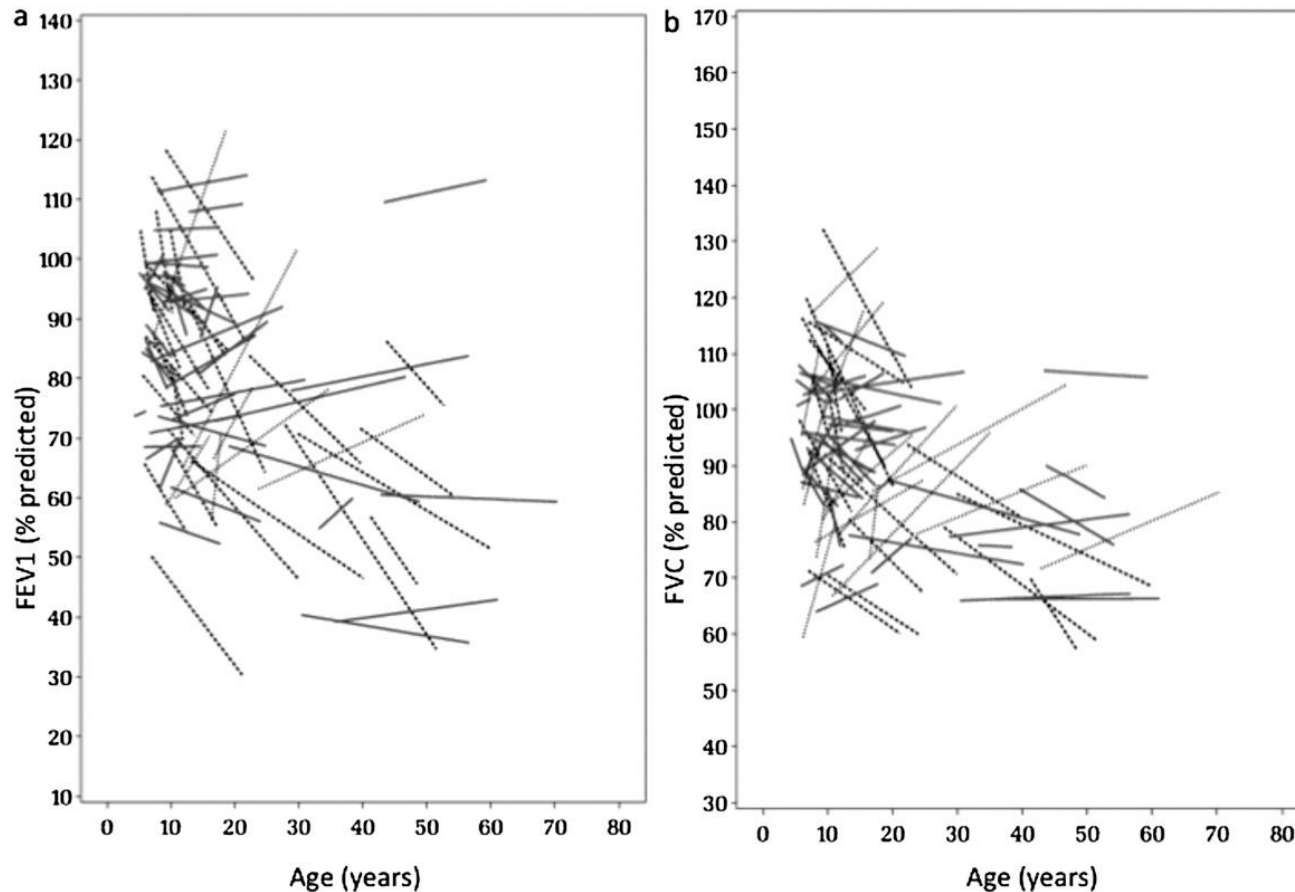
- 78 patients avec DCP
- Association négative entre âge et déclin fonctionnel
- Perte VEMS annuelle 0.8% (CF 3.6% aux USA)

Noone, Leigh, Sannuti, *et al.*: Clinical and Ciliary Phenotype and Nasal NO Levels in PCD
Am J Respir Crit Care Med Vol 169. pp 459–467, 2004

- 24 patients
- Fonctions pulmonaires significativement + basses c/o 12 patients entrés dans cohorte à âge adulte : CVF 70 vs 85% vp, VEMS 59% vs 72% vp
- Ttt : physio + culture mensuelle expectos avec ttt AB spécifique
- Pas détérioration supplémentaire des fcts pulm pdt suivi (2-16 ans)

A. ELLERMAN, H. BISGAARD
LUNG FUNCTION IN PRIMARY CILIARY DYSKINESIA
Eur Respir J 1997; 10: 2376–2379.

Dyskinésie ciliaire primitive - Histoire naturelle



Marthin, Petersen, Skovgaard, *et al.*: Long-term Lung Function in PCD
Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 1262–1268, 2010

ERS TASK FORCE REPORT

Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children

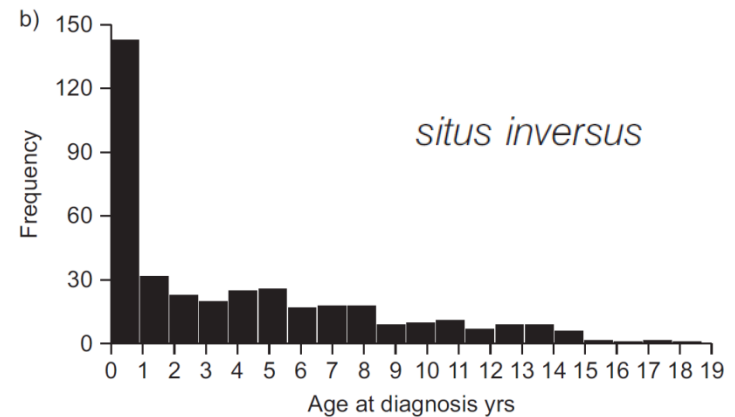
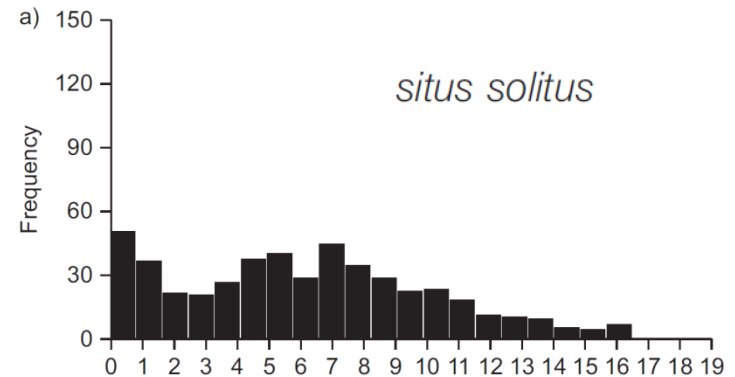
C.E. Kuehni^{*}, T. Frischer[#], M-P.F. Strippoli^{*}, E. Maurer^{*}, A. Bush[¶], K.G. Nielsen⁺, A. Escribano[§], J.S.A. Lucas^f, P. Yiallourous^{}, H. Omran^{##}, E. Eber^{¶¶}, C. O'Callaghan⁺⁺, D. Snijders^{§§} and A. Barbato^{§§} for the ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children^{ff}**

Eur Respir J 2010; 36: 1248–1258

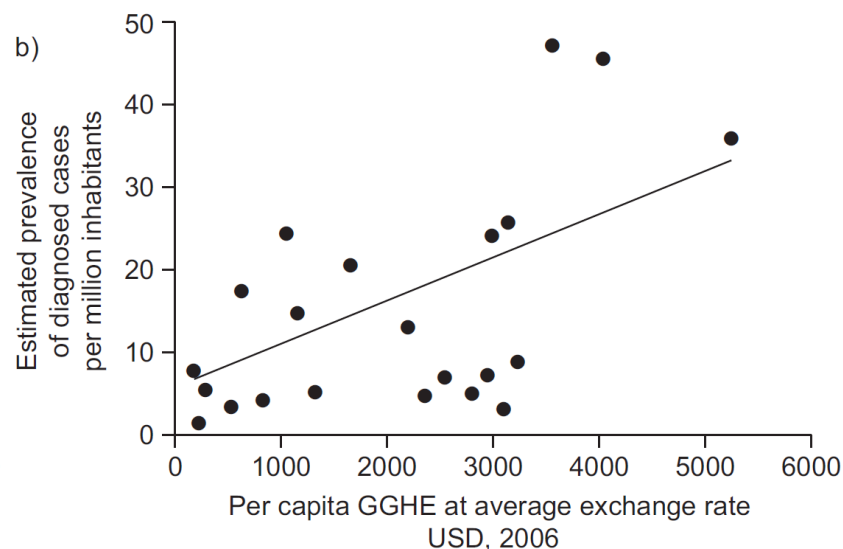
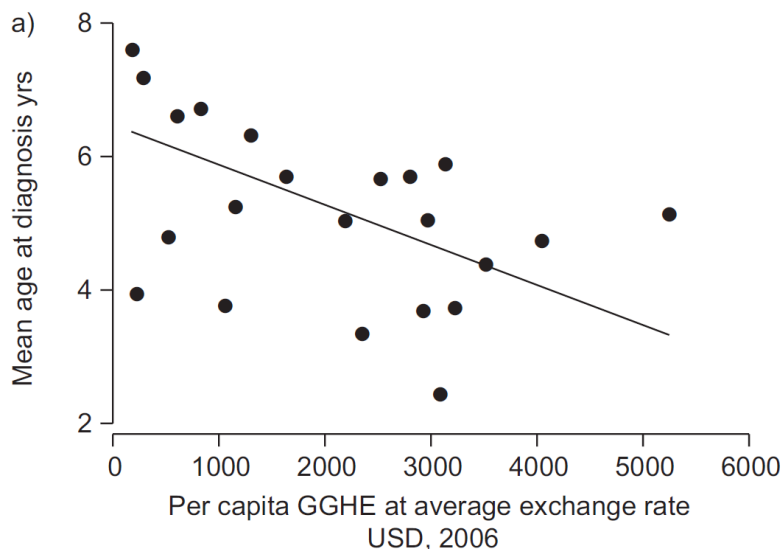
- 223 centres, 26 pays, 1192 cas dont 1009 < 20 ans
- 57% garçons, 48% situs inversus

Age médian au diagnostic

- Général : 5.3 ans
- Situs inversus : 3.5 ans
- Situs solitus : 5.8 ans ($p < 0.001$)
- Grands centres :
 - 4.1 vs 4.8 ans ($p = 0.002$)



Eur Respir J 2010; 36: 1248–1258



- Age au diagnostic corrélé négativement aux dépenses de santé
- Prévalence + élevée ds pays avec dépenses de santé + élevées
- Cas rapportés/millions habitants de 5-14 ans :
 - Chypre 111 (= 1:10'000 enfants)
 - Suisse 47, Danemark 46 (= 1: 20'000 enfants)
 - Pays avec bon taux de réponse : prévalence 1:10'000-20'000 cas c/o 5-14 ans

Eur Respir J 2010; 36: 1248–1258

ERS TASK FORCE

Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children

A. Barbato, T. Frischer, C.E. Kuehni, D. Snijders, I. Azevedo, G. Baktai, L. Bartoloni, E. Eber, A. Escribano, E. Haarman, B. Hesselmar, C. Hogg, M. Jorissen, J. Lucas, K.G. Nielsen, C. O'Callaghan, H. Omran, P. Pohunek, M-P.F. Strippoli and A. Bush

Eur Respir J 2009; 34: 1264–1276

TABLE 2 Antenatal, neonatal, childhood, adolescent and adult presentation of symptoms**Presentation of symptoms**

Antenatal	<i>Situs inversus</i> <i>totalis</i> or heterotaxy on antenatal ultrasound scanning; <u>~25% of individuals with <i>situs inversus totalis</i> have PCD</u> [44]. The prevalence of PCD within the heterotaxic subclass is unknown [45] 40–50% of PCD patients present with <i>situs inversus totalis</i> (Kartagener's syndrome in PCD) [9] 6% show heterotaxy (<i>situs ambiguus</i>) [46] Mild fetal cerebral ventriculomegaly [47]
Neonatal	<u>>75%</u> of full-term neonates with PCD exhibit neonatal respiratory distress requiring supplemental oxygen for days to weeks [8, 9] Continuous rhinorrhoea from the first day of life [48–50] Mirror-image organ arrangement and other forms of heterotaxy (see Antenatal rows above) [51] Hydrocephalus may occur in some individuals with PCD, and may reflect dysfunctional ependymal cilia [47, 52, 53]
Childhood	Chronic productive or wet-sounding cough , associated or not with recurrent atelectasis or pneumonia Atypical asthma that is nonresponsive to treatment, especially if a wet-sounding cough is present Idiopathic bronchiectasis Daily rhinitis without remission; nasal polyps are rare at this age [51] Severe chronic sinusitis in older children Otitis media with effusion Hearing loss
Adolescence and adult life	Same as for childhood. <u>Bronchiectasis more evident in adulthood (83%)</u> [9] <u>Chronic mucopurulent sputum production is common</u> [8, 9, 54] Digital clubbing may also be found. Pulmonary function tests usually show a progressive obstructive or mixed pattern [8, 9]. Nasal polyposis and halitosis Infertility in males (~50%) due to immotility of spermatozoa [55] Ectopic pregnancy and subfertility in females [9, 56]

PCD: primary ciliary dyskinesia

Tests de dépistage

- Test à la saccharine
- NO
- Clearance muco-ciliaire

Test à la saccharine

- Dépôt microtablette de saccharine à l'entrée des fosses nasales
- Mesure du temps qu'il faut pour ressentir le goût sucré
 - Norme : < 20 min (moyenne 10 min)
 - Suspect de DCP si > 60 min
- Evaluation grossière de la clearance muco-ciliaire, peu spécifique
- Seul test de dépistage largement disponible en dehors centres spécialisés
- Indolore et facile à réaliser mais peu fiable c/o enfants < 12 ans

Monoxyde d'azote (NO)

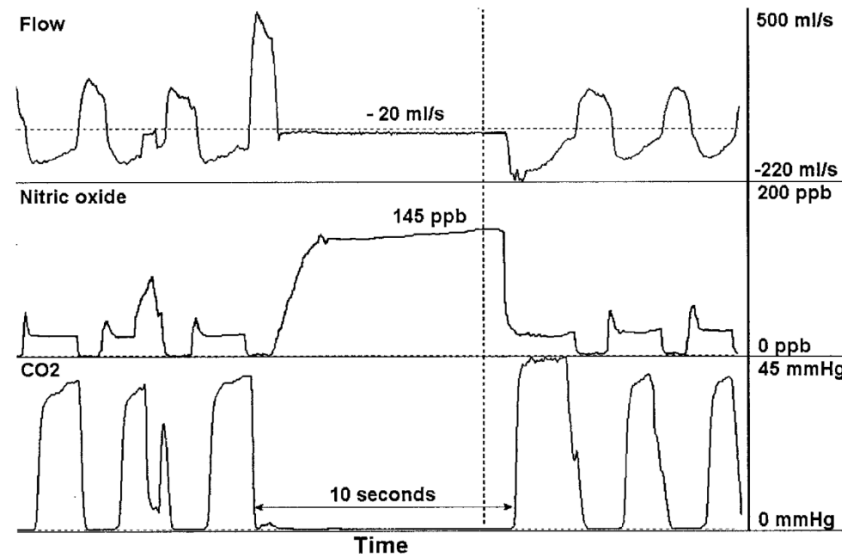
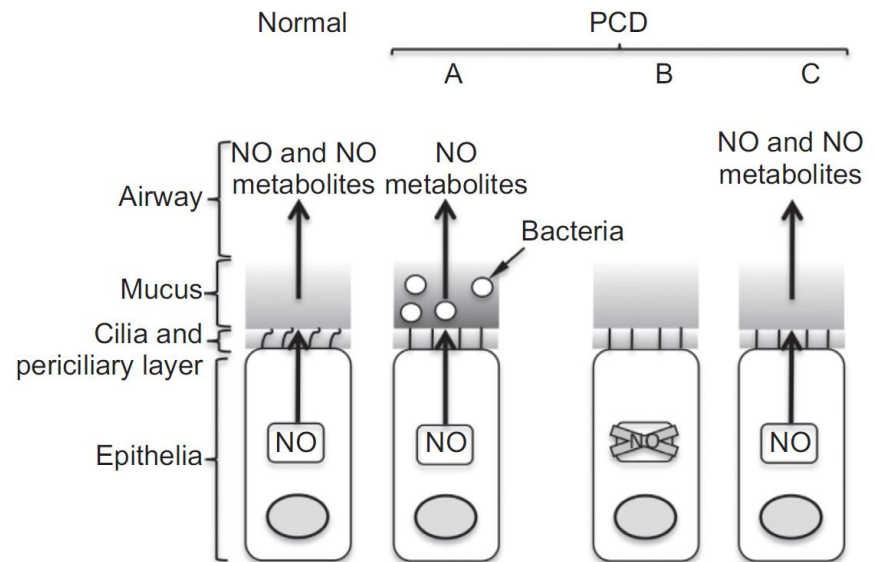
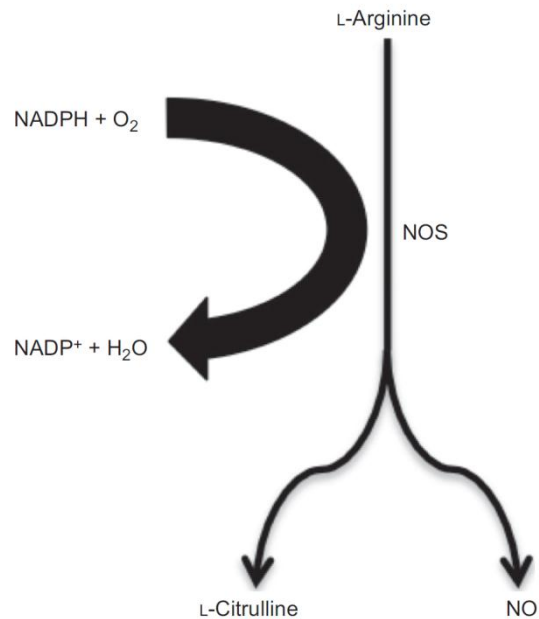


FIGURE 1. Representative tracing of the measurement of nasal NO concentration. Simultaneous recording of flow and CO₂ demonstrate constant sampling at a flow of -20 mL/s and absence of alveolar air.

- Seuil NO nasal < 105 ppb : sensibilité 100%, spécificité 88% et VPP 89% pour diagnostiquer correctement DCP
- NO > 105 ppb exclut DCP avec certitude 100%

(*CHEST* 2004; 126:1054–1059)

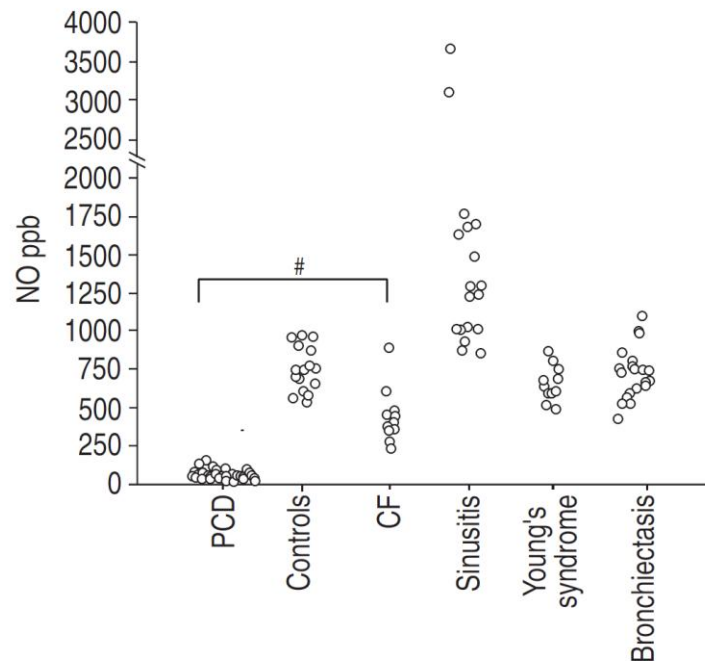
Monoxyde d'azote (NO)



W.T. WALKER ET AL.

Eur Respir J 2012; 40: 1024–1032

Monoxyde d'azote (NO)



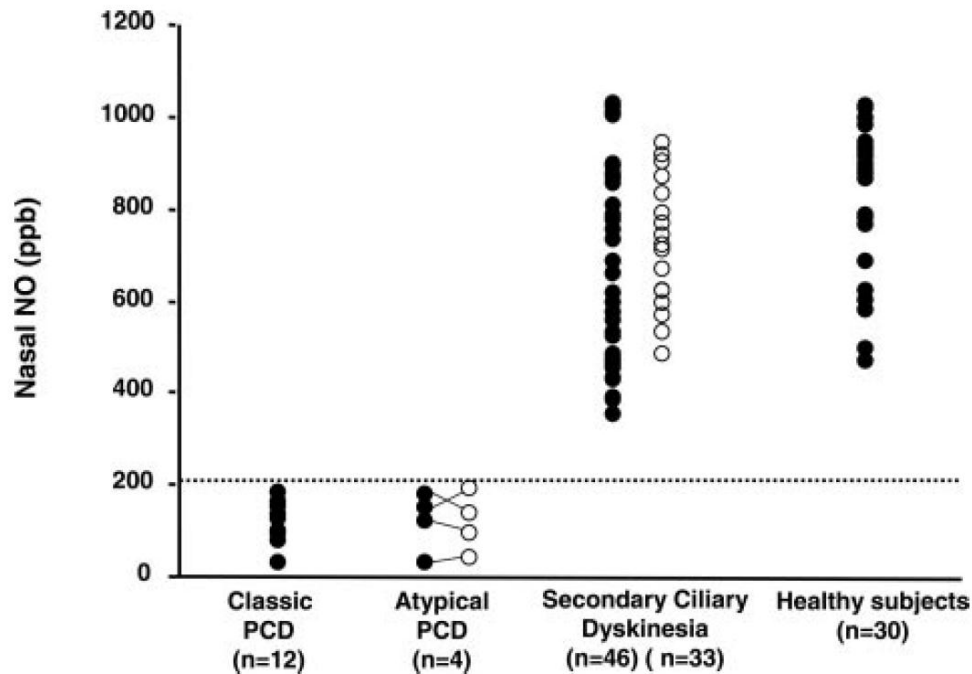
	Nasal NO (ppb)	
	Number	Mean $\pm$ SD
PCD	40	65.7 $\pm$ 36.6
Healthy controls	16	759.1 $\pm$ 145.8
Sinusitis	18	1487 $\pm$ 734
Young's Syndrome	12	644 $\pm$ 129.9
Bronchiectasis	20	733.6 $\pm$ 163.7
Cystic fibrosis	15	448 $\pm$ 162.6

ppb: parts per billion.

Eur Respir J 2003; 21: 43–47.

Monoxyde d'azote (NO)

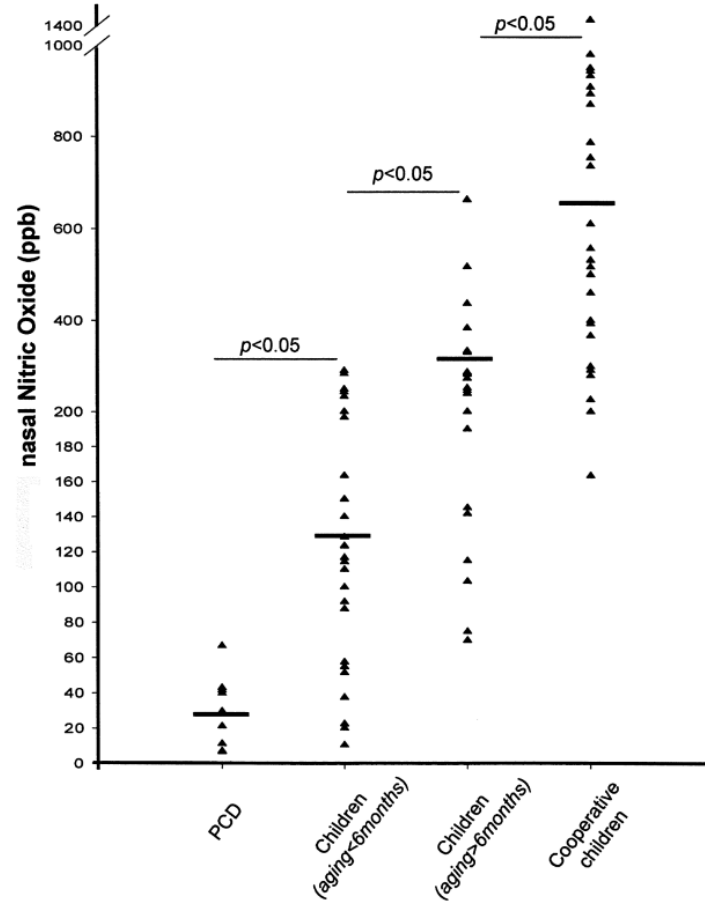
Fiabilité c/o DCP atypique?



(*CHEST* 2007; 131:870–873)

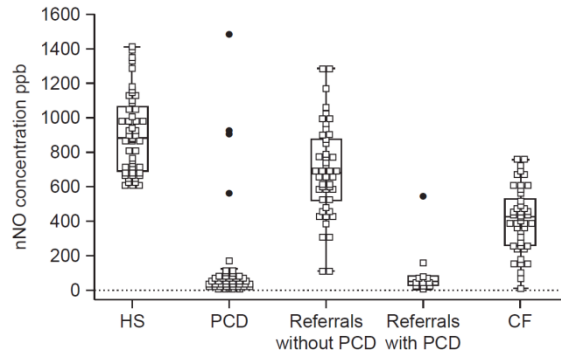
Monoxyde d'azote (NO)

Fiabilité c/o enfants?

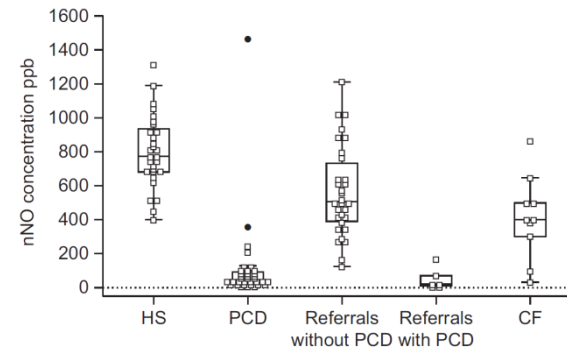


Respiratory Medicine (2008) 102, 541–547

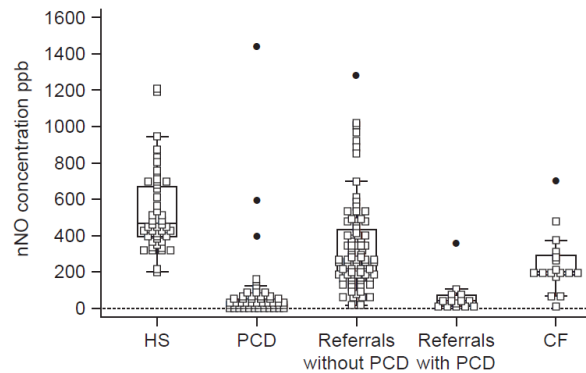
Monoxyde d'azote (NO)



BH-nNO



OE-R-nNO



TB-nNO

TABLE 2

Comparison of nasal nitric oxide (nNO) levels (ppb) between primary ciliary dyskinesia (PCD), cystic fibrosis (CF) and healthy nonsmoking subjects (HS) in the three sampling methods

	HS	PCD	CF	p-value [#]	p-value [†]
BH-nNO	908 ± 33 (49)	142 ± 42 (45)	416 ± 28 (45)	<0.0001	<0.0001
OE-R-nNO	788 ± 41 (30)	113 ± 42 (35)	412 ± 76 (10)	<0.0001	<0.01
TB-nNO	534 ± 30 (52)	86 ± 28 (54)	243 ± 39 (17)	<0.0001	<0.01

Data are presented as mean ± SE (n), unless otherwise stated. BH-nNO: breath hold nNO; OE-R-nNO: oral exhalation against resistance nNO; TB-nNO: tidal breathing nNO. [#]: PCD versus HC; [†]: PCD versus CF.

J.K. Marthin and K.G. Nielsen
Eur Respir J 2011; 37: 559–565

Monoxyde d'azote (NO)

NO exhalé ?

TABLE 2 Main studies assessing exhaled nitric oxide fraction and nasal nitric oxide in patients with primary ciliary dyskinesia (PCD) compared to healthy controls

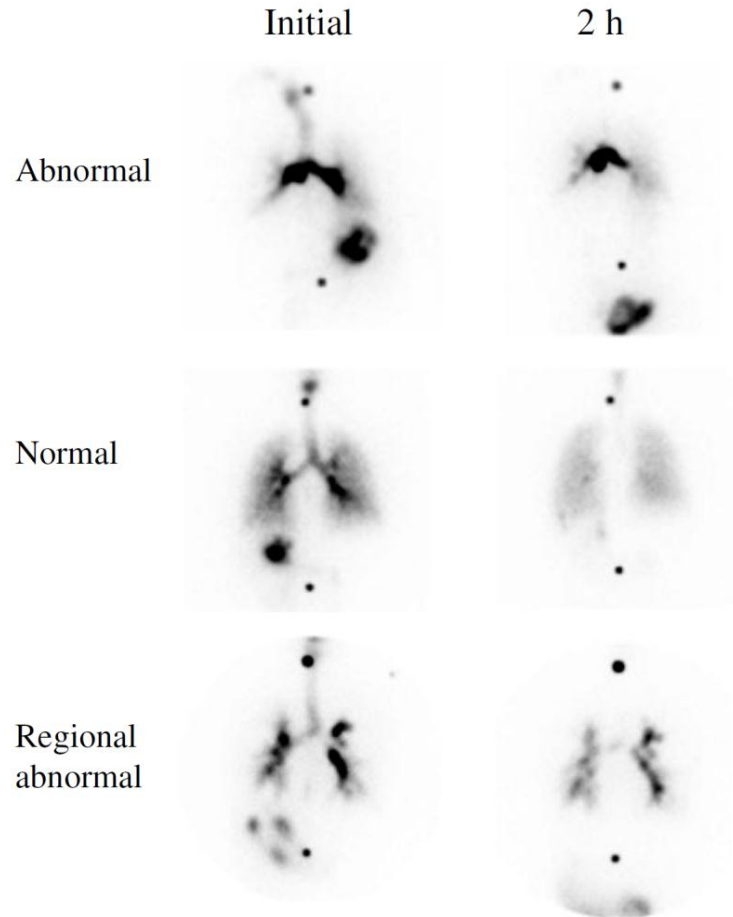
	PCD	Healthy controls	p-value	Ref.
FeNO₅₀ ppb	2.1 (1.3–3.5) (n=14)	6.7 (2.6–11.9) (n=37)	0.001	[47]
	2.9 (1.9–4.6) [#] (n=17)	6.4 (4.8–8.6) [#] (n=24)	0.11 ⁺	[48]
	8.1 (1.3) [#] (n=24)	12.5 (1.6) [#] (n=20)	0.033	[49]
	3.2 (0.2) [#] (n=15)	8.5 (0.9) [#] (n=14)	<0.0001	[50]
	7.1 (5.7–8.8) [#] (n=20)	13.9 (11.7–16.4) [#] (n=20)	<0.01	[51]
Nasal NO ppb	54.5 (5.0–269) (n=14)	663 (322–1343) (n=37)	<0.001	[47]
	64 ± 36.6 (n=42)	759 ± 145.8 (n=16)	<0.0001	[52]
	13.7 (6.8–27.8) [#] (n=17)	223.7 (175.5–285.2) [#] (n=24)	<0.05	[48]
	59.6 ± 12.2 (n=15)	505.5 ± 66.8 (n=14)	<0.001	[50]
	49 (34–64) [#] (n=20)	639 (422–890) [#] (n=20)	<0.01	[53]
	142 ± 42 [†] (n=45)	908 ± 33 [†] (n=49)	<0.0001	[53]
	55 (3.3–959) (n=21)	553 (116 ± 1437) (n=20)	<0.001	[7]
	4 (1) [#] (n=4)	221 (14) [#] (n=20)	<0.001	[3]

W.T. WALKER ET AL.

Eur Respir J 2012; 40: 1024–1032

Clearance muco-ciliaire

- Radio-aérosol :
 - ^{99m}Tc -Albumine



(*CHEST* 2007; 132:966–976)

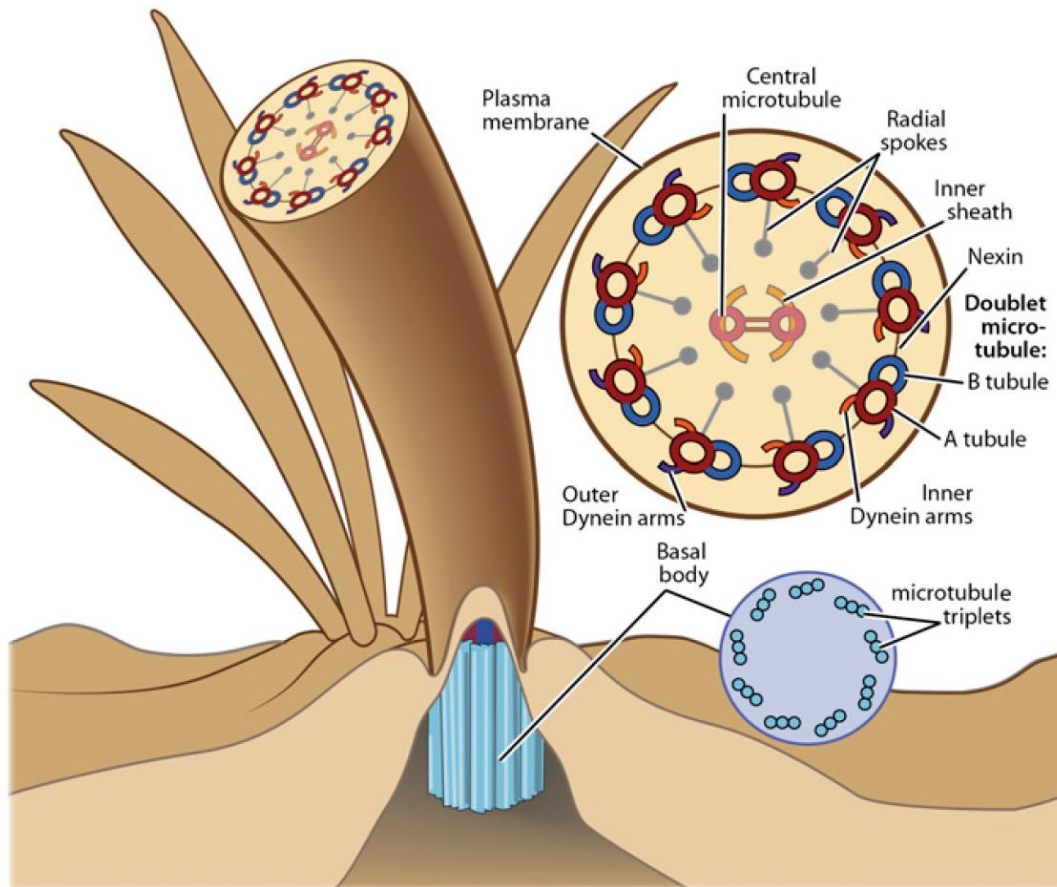
Tests diagnostiques

- Pas de test diagnostique « gold standard » permettant de diagnostiquer toutes les DCP
- Analyse cellules épithéliales ciliées :
 - **Ultrastructure** ciliaire
 - Fonction : **fréquence** et **pattern** de battement ciliaire
- Investigations complémentaires :
 - Culture cellulaire
 - Recherche de mutation spécifique
 - Immunofluorescence

Tests diagnostiques

- Obtention échantillon cellules ciliaires :
 - Brossage nasal (ou curetage épithélium nasal)
 - Brosse à cytologie et fixation immédiate avec glutaraldéhyde 2.5% solution tampon pH 7.4
 - Quelques sec, pas d'anesthésie/sédation
 - *CAVE* :
 - pas dans les 4-6 sem suivant une infection aigue des voies respiratoires supérieures (épithélium faiblement cilié ou dyskinésie secondaire)
 - acheminement immédiat au laboratoire (T° ambiante)
 - Biopsie ou brossage bronchique par bronchoscopie

Ultrastructure ciliaire

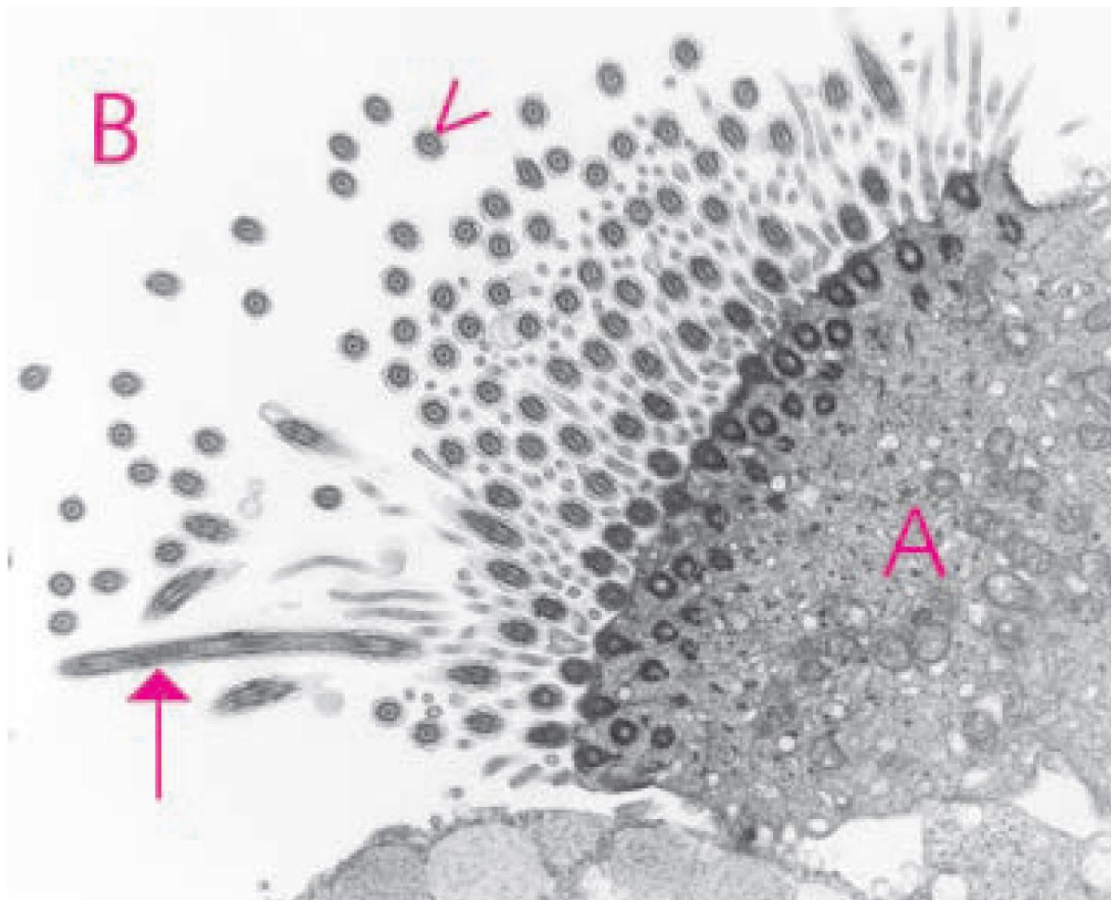


AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 188 2013

Ultrastructure ciliaire

Microscopie électronique

- Connaissances spécialisées requises
- Examen sections ciliaires transverses :
 - 20 à 300 cils selon les centres, le + svf > 100 cils
 - Norme : anomalies < 10% des cils
 - DCP : « universalité » de l'anomalie structurelle
- Limitations :
 - Anomalies bras de dynéine interne (IDA) : moins électron-denses et moins fréquent le long de l'axonème ciliaire
 - Composition de la protéine motrice dynéine de composition variable le long du cil -> défauts ultrastructuraux peuvent être manqués en fonction du site de section du cil.
 - Dommages secondaires parfois significatif -> faux- positifs. est difficile. Cela peut mener au diag erroné de nouveau cas de DCP.
- *CAVE* : phénotypes de DCP avec ultrastructure ciliaire normale !



Microscopie électronique d'une cellule ciliée normale (A) à la surface de la muqueuse respiratoire qui tapisse les voies aériennes (B). Les cils apparaissent sous forme de structures allongées (→) ou arrondies (>), selon qu'ils sont coupés de manière longitudinale ou transversale. (Source: Dr J.C. Pache)

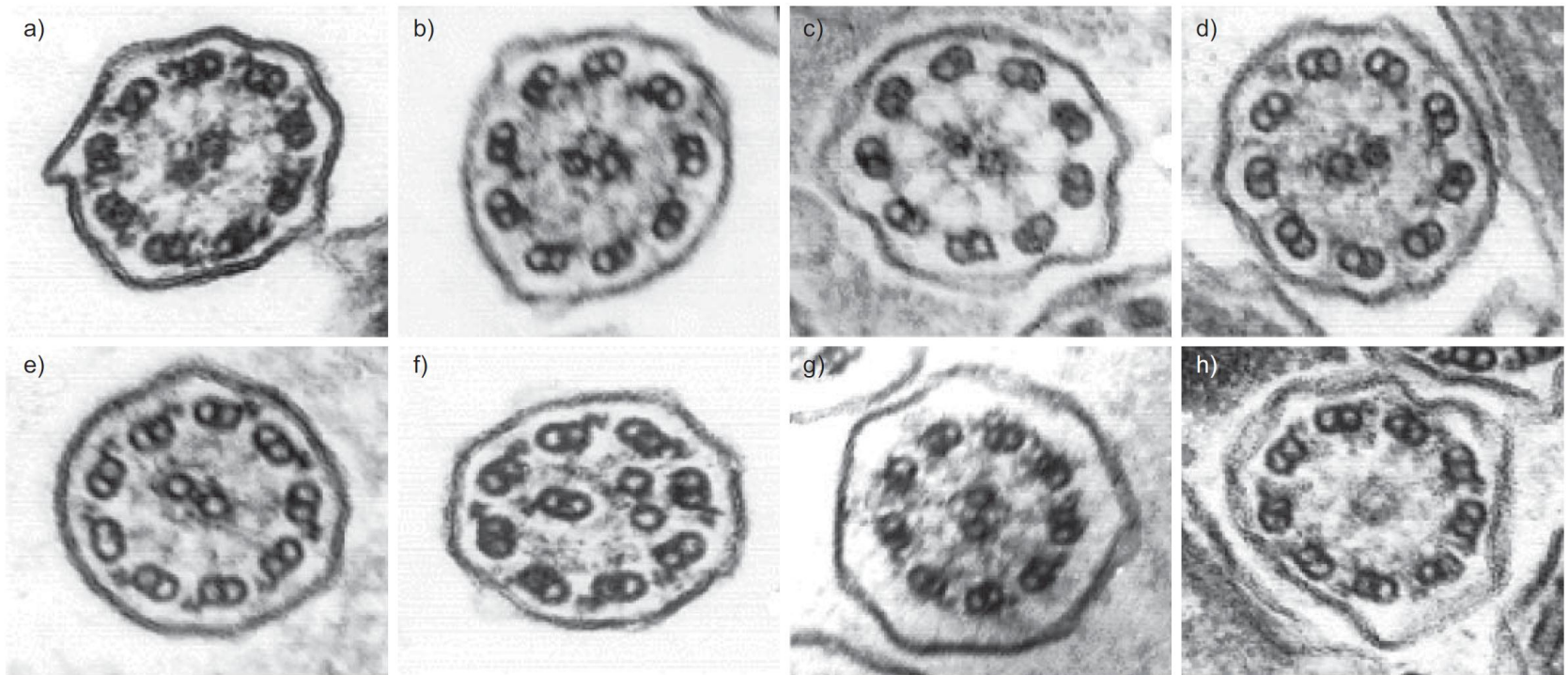


FIGURE 1. Representative images of the ultrastructure of respiratory cilia. a) Cross-section of normal cilia showing the “9+2” microtubule doublet configuration with presence of dynein arms. b) Absence of outer dynein arms. c) Absence of both dynein arms. d) Absence of outer dynein arms and questionable inner dynein arms. e) Absence of inner dynein arms. f) Absence of inner dynein arms and axonemal disorganisation. g) Questionable inner dynein arms. h) Absence of central microtubules. Magnification $\times 60,000$.

J.F. PAPON ET AL.

Eur Respir J 2010; 35: 1057–1063

A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia

J.F. PAPON ET AL.

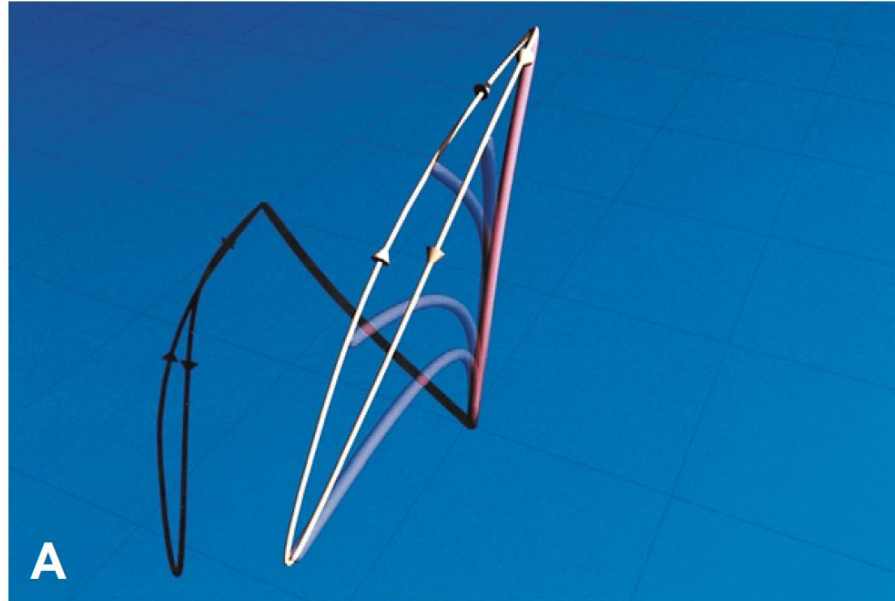
Eur Respir J 2010; 35: 1057–1063

- Revue rétrospective, 1149 patients avec suspicion DCP
- 1450 biopsies muqueuse nasale (44%) ou bronchique (56%) c/o enfants (66%) et adultes (34%)
- Analyse TEM réalisable c/o 71.4% patients (adultes > enfants, site de prélèvement indifférent) avec anomalies suggestives de DCP retrouvées dans 30% des cas :
 - Symptômes sino-pulmonaires : 77% des patients
 - Infection isolée voies resp inf : 0.4%
 - Infection isolée voies resp sup : 0.4%
- Anomalies structurelles similaires entre enfants et adultes :
 - Bras de dynéine (81.2%)
 - Complexe central (18.8%)
- Situs inversus jamais observé en association avec anomalie complexe central
- Syndrome de Kartagener avec ultrastructure ciliaire normale : 10.2%

Fonction ciliaire

- Vidéomicroscopie numérique à haute vitesse :
 - Caméra numérique à haute vitesse (> 500 images/sec) montée sur microscope conventionnel (grossissement x 100)
 - Enregistrement cellules ciliées à 37°C
 - Visualisation en « slow-motion »
 - Pattern
 - Fréquence

Fonction ciliaire



- Fréquence normale : 11-18 Hz (37°C)
- DCP : fréquence le + souvent (mais pas tjrs !) diminuée de façon marquée ou cils statiques

Chilvers, Rutman, and O'Callaghan

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
SEPTEMBER 2003

Anomalies ODA ou IDA + ODA

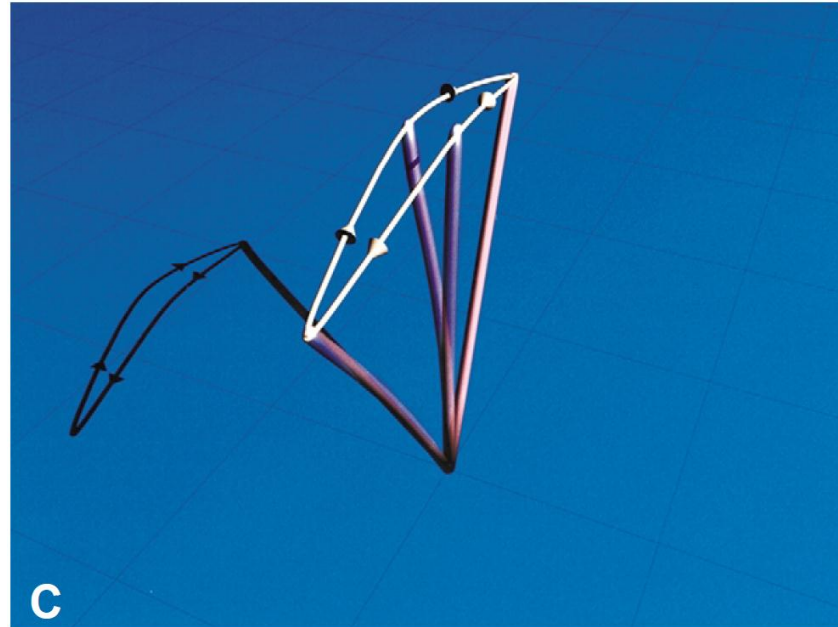


- Majorité des cils immobiles (55% et 80%)
- Fréquence de battement ciliaire de 2.3 Hz et 0.8 Hz respectivement.

Chilvers, Rutman, and O'Callaghan

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
SEPTEMBER 2003

Anomalies isolées IDA ou pont radiaire

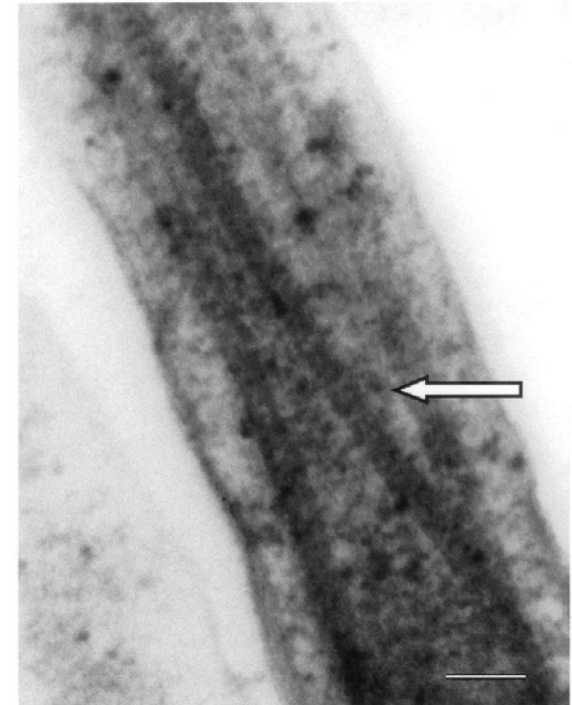
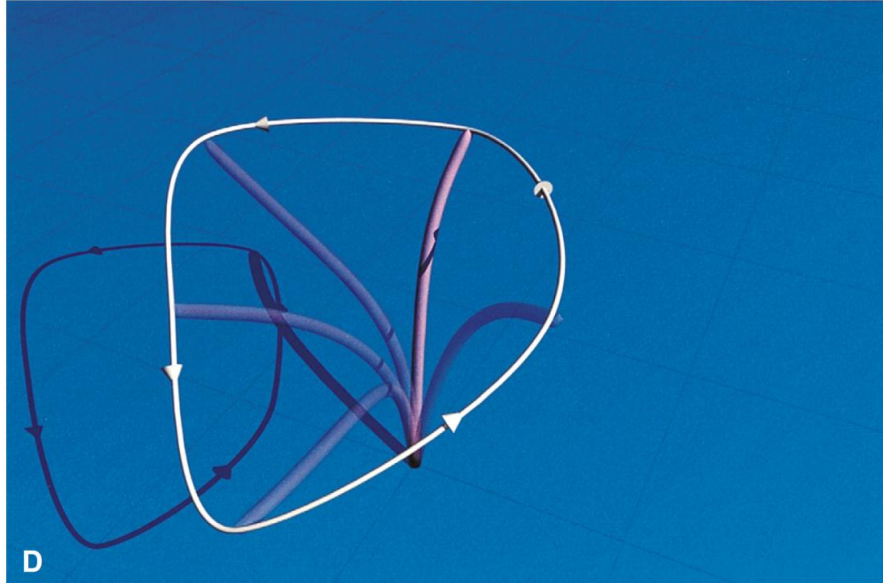


- Pattern de battement ciliaire rigide (faible amplitude)
- Fréquence de battement ciliaire de 10.7 Hz

Chilvers, Rutman, and O'Callaghan

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
SEPTEMBER 2003

Défaut de transposition ciliaire



- Pattern de battement circulaire
- Fréquence de battement moyenne de 10.7 Hz

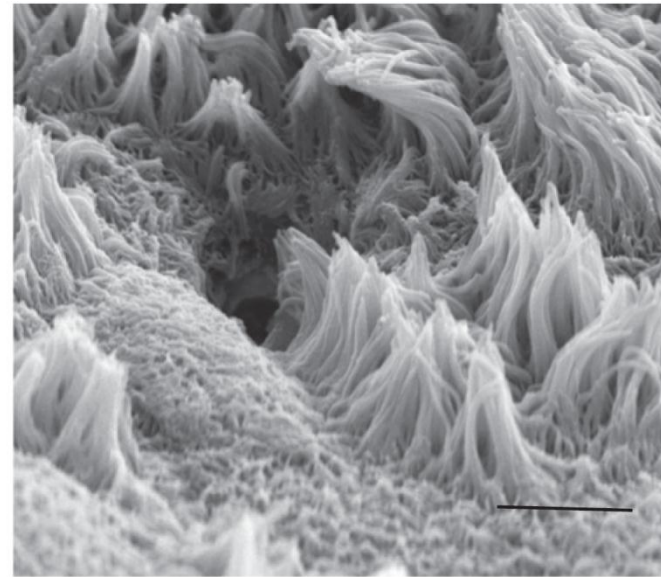
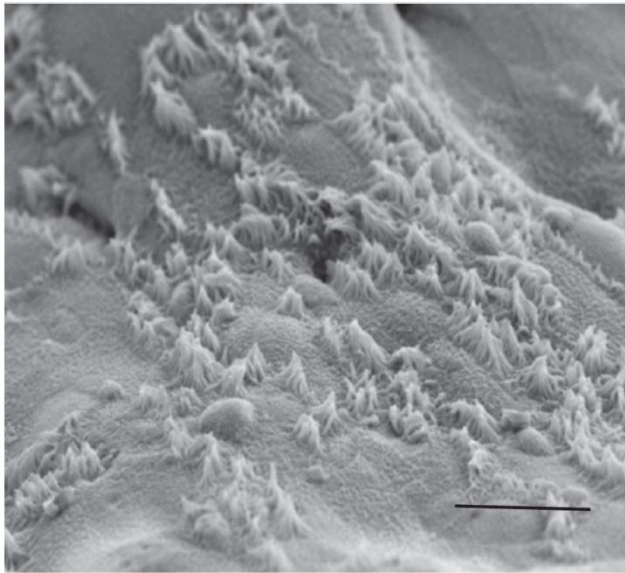
Chilvers, Rutman, and O'Callaghan

J ALLERGY CLIN IMMUNOL

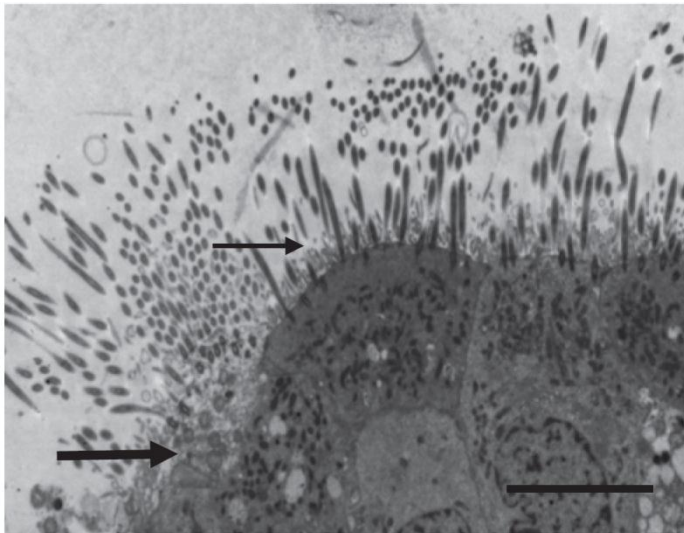
SEPTEMBER 2003

Culture cellulaire

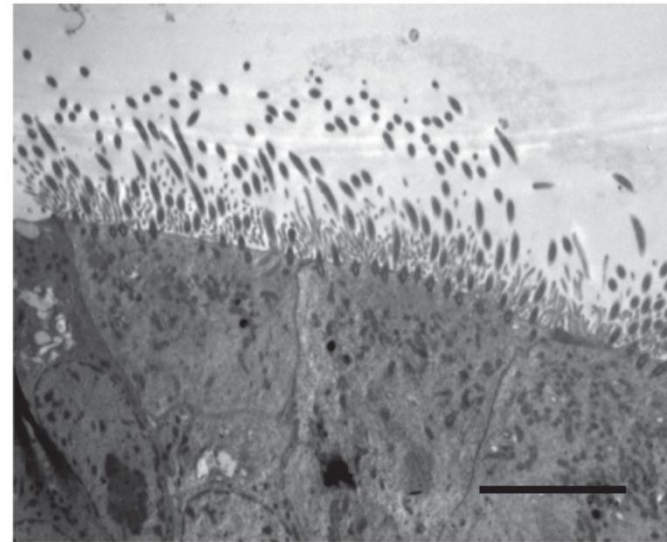
- Aide au diagnostic de DCP depuis > 10 ans (amélioration degré de certitude)
- Re-différenciation cellules basales épithéliales en cellules ciliées
- Intérêts :
 - Echantillon original avec nb défauts ciliaires secondaires (infection chronique) ou avec peu/pas de cils
 - Réduction dommages secondaires pouvant mimer DCP -> réduction faux positifs (dysfonction ciliaire secondaire)
 - Second processus diagnostique (analyse CBF/CBP et EM) en réduisant facteurs environnementaux pouvant compromettre la fonction ciliaire
 - Aide à la confirmation diagnostique de phénotypes rares ou atypiques de DCP : désorientation ciliaire, aplasie ciliaire, agénésie microtubules centraux et défauts IDA.
 - Réduction brossages itératifs et faux-positifs
- Inconvénients : processus très technique, hautement spécialisé, coûteux et chronophage



C



D



CHEST 2010; 138(6):1441-1447

Simplified cell culture method for the diagnosis of atypical primary ciliary dyskinesia

M Pifferi,¹ F Montemurro,² A M Cangiotti,³ V Ragazzo,¹ M Di Cicco,¹ B Vinci,² G Vozzi,²
P Macchia,¹ A L Boner⁴

Thorax 2009;**64**:1077–1081.

Table 1 Diagnostic results in patients with ciliary dyskinesia

Diagnosis by CMA and TEM*	Diagnosis by ciliogenesis in culture			
	No. of samples†	PCD	SCD	Borderline
PCD (13)‡	10	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
SCD (37)§	33	0 (0%)	30 (90.9%)	3 (9.1%)
Borderline (9)¶	8	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)

- Combinaison ME + ciliary motion analysis + culture cell permet diag solide ou exclusion DCP c/o 56/59 patients (95%)
- Patients avec tests standards ambigu, addition culture cell permet diag solide (confirmation ou exclusion DCP) ds 2/3 des cas (6/9).

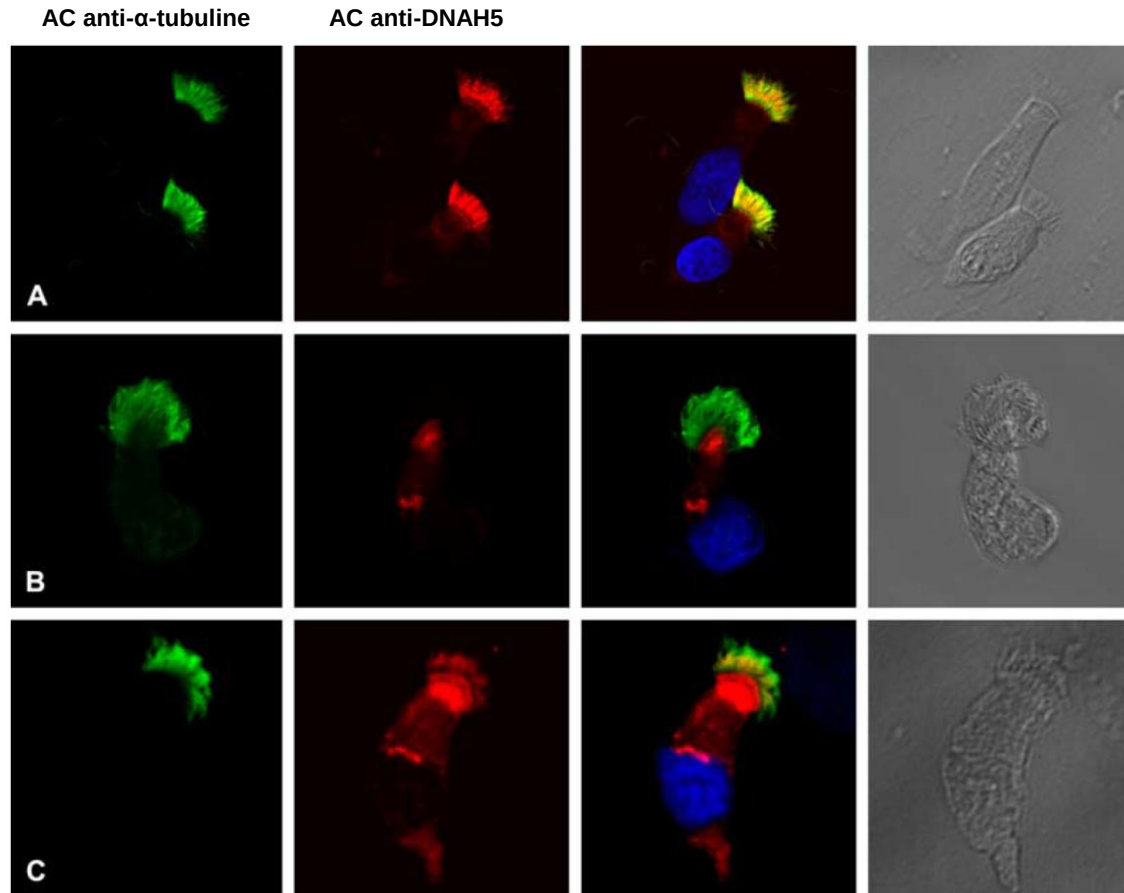
Analyse génétique

- Pas de routine en Europe, probablement à l'avenir
- Disponible dans centres de recherche pour certaines des mutations retrouvées dans la DCP (mais mutations responsables pas encore identifiées pour la plupart des cas de DCP) :
 - Après confirmation diagnostique avec méthode diagnostique habituelle
 - Recherche ciblée pour l'anomalie ultrastructurale spécifique trouvée (pex DNAH5 et DNAI1 si défaut ODA ou DNAH11 lors de défaut fonctionnel spécial).
 - Processus compliqué par multiples phénotypes et nouveaux phénotypes émergeant.

TABLE 2. MUTATIONS IN THE GENES THAT CAUSE HUMAN PRIMARY CILIARY DYSKINESIA

Human Gene	Human Chromosomal Location	<i>Chlamydomonas</i> Ortholog	Ciliary Ultrastructure in Subjects with Biallelic Mutations	Presence of Laterality Defects	% of Individual with Biallelic Mutations	MIM No.	References
<i>DNAH5</i>	5p15.2	<i>DHC γ</i>	ODA defect	Yes	15–21% of all PCD, 27–38% of PCD with ODA defects	608644	2, 16
<i>DNAI1</i>	9p21-p13	<i>IC78</i>	ODA defect	Yes	2–9% of all PCD, 4–13% of PCD with ODA defects	244400	2, 16
<i>DNAI2</i>	17q25	<i>IC69</i>	ODA defect	Yes	2% of all PCD, 4% of PCD with ODA defects	612444	16
<i>DNAL1</i>	14q24.3	<i>LC1</i>	ODA defect	Yes	na	614017	16, 81
<i>CCDC114</i>	19q13.32	<i>DC2</i>	ODA defect	Yes	6% of PCD with ODA defects	615038	83, 84
<i>TXNDC3</i> (<i>NME8</i>)	7p14-p13	<i>LC5</i>	Partial ODA defect (66% cilia defective)	Yes	na	610852	16
<i>DNAAF1</i> (<i>LRRC50</i>)	16q24.1	<i>ODA7</i>	ODA + IDA defect	Yes	17% of PCD with ODA + IDA defects	613193	16
<i>DNAAF2</i> (<i>KTU</i>)	14q21.3	<i>PF13</i>	ODA + IDA defect	Yes	12% of PCD with ODA + IDA defects	612517, 612518	16
<i>DNAAF3</i> (<i>C19ORF51</i>)	19q13.42	<i>PF22</i>	ODA + IDA defect	Yes	na	606763	75
<i>CCDC103</i>	17q21.31	<i>PR46b</i>	ODA + IDA defect	Yes	na	614679	77
<i>HEATR2</i>	7p22.3	Chlre4 gene model 525994 Phytozome v8.0 gene ID Cre09.g39500.t1	ODA + IDA defect	Yes	na	614864	79
<i>LRRC6</i>	8q24	<i>MOT47</i>	ODA + IDA defect	Yes	11% of PCD with ODA + IDA defects	614930	80
<i>CCDC39</i>	3q26.33	<i>FAP59</i>	IDA defect + axonemal disorganization	Yes	36–65% of PCD with IDA defects + Axonemal disorganization	613798	16, 82
<i>CCDC40</i>	17q25.3	<i>FAP172</i>	IDA defect + axonemal disorganization	Yes	24–54% of PCD with IDA defects + Axonemal disorganization	613808	16, 82
<i>RSPH4A</i>	6q22.1	<i>RSP4, RSP6</i>	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	No	na	612649	16
<i>RSPH9</i>	6p21.1	<i>RSP9</i>	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	No	na	612648	16
<i>HYDIN</i>	16q22.2	<i>hydin</i>	Normal, very occasionally CA defects	No	na	610812	76
<i>DNAH11</i>	7p21	<i>DHC β</i>	Normal	Yes	6% of all PCD, 22% of PCD with normal ultrastructure	603339	16
<i>RPGR</i>	Xp21.1	na	Mixed	No	PCD cosegregates with X-linked Retinitis Pigmentosa	300170	16
<i>OFD1</i>	Xq22	<i>OFD1</i>	nd	No	PCD cosegregates with X-linked mental retardation	312610	16
<i>CCDC164</i> (<i>C2ORF39</i>)	2p23.3	<i>DRC1</i>	Nexin (N-DRC) link missing; axonemal disorganization in small proportion of cilia	No	na	312610	85

Immunofluorescence



Hornef, Olbrich, Horvath, *et al.*: *DNAH5* Mutations in PCD Patients
AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 174 2006

Recommandations ERS Task Force 2009

- Dépistage :
 - NO nasal :
 - Fiable c/o patients > 5 ans
 - Valeurs de référence propres à chaque centre
 - Test à la saccharine : pas c/o enfants
 - PRMC : expérience clinique insuffisante pour utilisation de routine ou c/o enfants
- Diagnostic :
 - analyse pattern battement et fréquence ciliaires par vidéo-microscopie
 - analyse ultrastructure ciliaire par ME à transmission

Recommandations ERS Task Force 2009

- Tests génétiques :
 - Pas recommandés dans processus diagnostique initial
 - Recherche ciblée selon anomalie ultrastructurale retrouvée
- Diagnostic non conclusif/douteux ou suspicion de phénotype rare :
 - Répéter brossage
 - Culture brossage ciliaire
- Analyse ultrastructurale normale (ME) :
 - N'exclut pas le diagnostic de DCP
 - Suspicion forte de DCP : poursuivre les investigations
- Analyse fréquence de battement ciliaire seul :
 - N'exclut pas le diagnostic de DCP
 - Suspicion forte de DCP : poursuivre les investigations

Table 1 Diagnostic testing in primary cell dyskinesia (PCD)

Test	Interpretation	Role in PCD diagnosis
Saccharin test ³	False negatives and false positives, screening test at best	Not useful to diagnose or exclude PCD
Radionuclide mucociliary clearance ⁴	Good sensitivity and specificity but only limited experience or access in most centres	Not useful to diagnose or exclude PCD
Nasal nitric oxide ⁵	Used as the screening test of choice, also low in cystic fibrosis and other conditions; now also part of the diagnostic investigation	Normal nasal nitric oxide = PCD very unlikely
Ciliary motility studies	Can be affected by recent viral infection	Normal ciliary beat frequency and pattern = PCD excluded If abnormal, repeat after treatment of infection or proceed to ciliary culture Abnormal ciliary beat frequency and/or pattern on an adequate sample = definite PCD
Transmission electron microscopy	Can be affected by recent viral infection	Presence of known disease producing structural abnormality = definite PCD Can be normal with definite PCD
Culture of ciliary biopsy ⁶	Cilia regrown in culture, used to differentiate secondary ciliary dyskinesia in PCD	Normal ciliary beat frequency and pattern = PCD excluded Abnormal ciliary beat frequency and/or pattern on an adequate sample = definite PCD
Genetic studies	>250 potential loci, very few known genes	Two known disease producing mutations in <i>trans</i> = definite PCD Can be no known mutations detected with definite PCD
Immunofluorescence of ciliary proteins ⁷	Limited experience only and applicable to date to very few proteins	Insufficient evidence to evaluate a role in clinical practice Not a stand-alone diagnostic test

Dyskinésie ciliaire primitive

Conclusions

- Diagnostic difficile, exigeant grande expertise et moyens techniques importants
- Pas de test diagnostique unique permettant confirmation ou exclusion du diagnostic avec degré de certitude suffisant
- Recommandation approche diagnostique combinée, associant divers examens qui permettent, dans la plupart des cas, la confirmation/exclusion du diagnostic