

La mucoviscidose chez l'enfant Tunisien : A propos de 33 observations

Cystic fibrosis: A report of 33 pediatric Tunisian cases

Sonia Halioui-Louhaichi⁽¹⁾, Amel Ben Chehida⁽²⁾, Rim Hassouna⁽¹⁾, Tayeb Massaoud⁽³⁾, Marie Françoise Ben Dridi⁽²⁾, Sihem Barsaoui⁽⁴⁾, Azza Gharbi-Sammoud⁽⁵⁾, Neji Tebib⁽²⁾, Ahmed Maherzi⁽¹⁾.

1- Service de pédiatrie, Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunisie.

2- Service de pédiatrie Hôpital La Rabta.

3- Service de biochimie clinique Hôpital d'enfants de Tunis, Tunisie.

4- Service de pédiatrie Médecine infantile B Hôpital d'enfants de Tunis, Tunisie.

5- Service de pédiatrie Médecine infantile C Hôpital d'enfants de Tunis, Tunisie.

Faculté de Médecine de Tunis, université de Tunis El Manar.

RÉSUMÉ

Prérequis : L'incidence de la mucoviscidose est inconnue en Tunisie. Peu d'études nationales ont été faites sur un nombre réduit de patients.

But : Etudier les caractéristiques cliniques, évolutives et génétiques de la mucoviscidose chez l'enfant dans le grand Tunis.

Méthodes : Etude rétrospective portant sur les dossiers d'enfants atteints de mucoviscidose hospitalisés dans 4 services de pédiatrie de Tunis durant une période de 15ans (1997 – 2012). Résultats : 33 enfants (23 garçons et 10 filles) ont été colligés. La révélation s'est faite au cours de la première année de vie dans 26 cas. L'iléus méconial a été retrouvé dans 4 cas, les manifestations respiratoires dans 28 cas, la diarrhée chronique dans 17 cas, une hépatomégalie dans 6 cas, une dénutrition dans 15 cas, un syndrome de pseudo-Bartter chez 3 nourrissons et un tableau d'œdèmes-anémie-hypoprotidémie dans 4 cas. La mutation la plus fréquente était la F508del (17 cas). Les complications suivantes ont émaillé l'évolution : colonisation par le pyocyanique (15 cas), insuffisance respiratoire chronique (14 cas), pleurésies (3 cas), hémoptysie (2 cas), cirrhose (2 cas). Dix patients étaient décédés à un âge moyen de 7 ans. Un seul patient a bénéficié d'une greffe pulmonaire en France. Le conseil génétique a été réalisé chez 9 familles.

Conclusion : En Tunisie, la mucoviscidose n'est pas exceptionnelle et diagnostiquée en retard. Notre série est caractérisée par des formes précoces et graves. Leur prise en charge était difficile et insuffisante, à améliorer par une meilleure sensibilisation et un plan d'action national

Mots-clés

Mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique, diarrhée chronique, hypotrophie, iléus méconial, cirrhose, transplantation pulmonaire

SUMMARY

Background: The frequency of cystic fibrosis is unknown in Tunisia, regarding the limited number of reported surveys and patients.

Aim: to determine the clinical characteristics, outcome and genetic data of cystic fibrosis in Tunisian pediatric patients.

Methods: Cases of cystic fibrosis managed at pediatric departments of Tunis, during 15 years (1997-2012), were reviewed.

Results: 33 children (23 males and 10 females) were enrolled. The Onset was within the first year of life in 26 patients. Revealing symptoms were the following: recurrent bronchopneumonia (28 cases), chronic diarrhea (17 cases), hepatomegaly (6 cases), malnutrition (15 cases), pseudo Bartter syndrome (3 cases), edema-anemia-hypoprotidemia (4 cases) and meconium ileus (4 cases). The diagnosis was confirmed by sweat test and genotypic data, the F508del was the most frequent mutation (17 cases).

Several complications had occurred during follow-up: chronic pseudomonas aeruginosa infection (15 cases), chronic respiratory failure (14 cases), recurrent hemoptysis (2 cases), pleural effusion (3 cases) and cirrhosis (2 cases). Ten patients died at a mean age of 7 years. One patient had pulmonary transplantation. Prenatal diagnosis was performed in 9 families.

Conclusion: In Tunisia, cystic fibrosis is not exceptional, but its diagnosis is delayed. Our survey is characterized by more severe earliest forms, difficult and insufficient therapeutic management. A Better medical awareness and a national action plan are needed.

Key- words

Cystic fibrosis, chronic respiratory failure, chronic diarrhea, malnutrition, meconium obstruction, cirrhosis, lung transplantation.

La mucoviscidose est une exocrinopathie généralisée touchant les glandes séreuses et à sécrétion muqueuse. Elle résulte de mutations du gène codant pour la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), qui est un canal ionique de la surface apicale des membranes épithéliales. La dysfonction du CFTR affecte les voies respiratoires, le tractus intestinal, les canaux pancréatiques et hépatobiliaires et d'autres fonctions exocrines (1). Dans sa forme classique, le tableau clinique associe une dilatation des bronches évoluant vers l'insuffisance respiratoire chronique et une insuffisance pancréatique exocrine responsable d'un syndrome de malabsorption généralisée (1-6). C'est une maladie autosomique récessive grave, la plus fréquente dans la population caucasienne. En Tunisie, la fréquence de cette maladie reste inconnue. Actuellement, grâce au développement des moyens du diagnostic, à savoir le test de la sueur et la biologie moléculaire, le nombre de patients atteints de cette pathologie n'a cessé d'augmenter (7). Afin de préciser les caractéristiques cliniques, évolutives et génétiques de cette maladie, nous avons réalisé ce travail à propos de trente-trois observations pédiatriques colligées dans le grand Tunis.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et multicentrique portant sur les dossiers d'enfants tunisiens atteints de mucoviscidose, hospitalisés dans 4 services de pédiatrie de Tunis (services de médecine infantile A et C de l'Hôpital d'Enfant Béchir Hamza et les services de pédiatrie des hôpitaux Mongi Slim et la Rabta), durant une période de 15 ans allant du 1er Janvier 1997 au 31 Décembre 2012. Le diagnostic de mucoviscidose a été retenu devant l'association d'un tableau clinique évocateur associé à deux tests de la sueur positifs (chlore sudoral supérieur à 60 meq/l) et/ou la présence d'une mutation à l'état homozygote ou deux mutations hétérozygotes sur le gène codant pour la protéine CFTR. Nous avons exclu les dossiers des enfants atteints de mucoviscidose diagnostiqués et traités dans un pays européen et hospitalisés en Tunisie lors des vacances, à l'occasion d'une décompensation de la maladie.

Pour chaque patient inclus, nous avons précisé les données épidémiologiques, les signes cliniques, les moyens du diagnostic, les thérapeutiques utilisées, l'évolution et les données génétiques. Le dosage des ions chlorures était effectué au laboratoire de biochimie de l'hôpital d'enfants de Tunis, par potentiométrie sur de la sueur recueillie par iontophorèse.

La stratégie d'étude moléculaire est passée par plusieurs étapes nécessitant une extraction de l'ADN, une amplification par PCR simple et une électrophorèse sur gel de polyacrylamide pour la recherche des mutations F508del et 2766del. Pour les mutations connues, une PCR multiplex permettant de tester 31 mutations a été utilisée. Pour les mutations inconnues, une électrophorèse sur gel à gradient dénaturant (DGGE) a été pratiquée pour compléter l'exploration du gène CFTR (7).

RÉSULTATS

Le diagnostic de mucoviscidose a été porté chez trente-trois enfants dont 23 étaient de sexe masculin ; le sexe ratio était égal à 2,3. L'anamnèse a permis de retrouver une consanguinité dans 15 cas (47

%), des antécédents familiaux de mucoviscidose dans 2 cas et des décès en bas âge dans un tableau évocateur de mucoviscidose dans 9 cas.

L'âge moyen du début des symptômes était de 6 mois, variant entre les premiers jours de vie et l'âge de 6 ans. Les troubles ont débuté à la période néonatale dans 6 cas (18%) et avant l'âge de 1 an dans 28 cas (85%). L'âge moyen du diagnostic de la maladie était de 22 mois, soit un retard diagnostique de 16 mois.

Sur le plan clinique, à la période néonatale, un iléus méconial a été retrouvé dans 4 cas (12%). Il était compliqué d'une péritonite stercorale dans un cas et associé à une atrésie du grêle dans un autre cas, un ictère cholestatique et un tableau de broncho-pneumopathie trainante ont été observés respectivement dans un cas. Au-delà de la période néonatale, des broncho-pneumopathies récidivantes ont été retrouvées dans 28 cas (85%). Une diarrhée chronique en rapport avec une insuffisance pancréatique exocrine était présente dans 17 cas (51%). Un prolapsus rectal a été retrouvé chez un seul patient. Une maladie cœliaque et une allergie aux protéines du lait de vache associées à la mucoviscidose ont été retrouvées respectivement dans un cas. La mucoviscidose a été suspectée devant la persistance de la diarrhée malgré un régime d'exclusion bien conduit chez ces deux patients. Une hépatomégalie a été retrouvée dans 6 cas (18%). Elle était associée à une cholestase chez 3 patients (9%) et à une cytolysé hépatique dans deux cas. Trois patients ont présenté un tableau de déshydratation sévère avec une hyponatrémie (respectivement à 118, 125 et 123 mmol/l), une hypokaliémie (respectivement à 2,2 ; 3 et 2,7 mmol/l) et une alcalose métabolique. Ce tableau clinique de pseudo-Bartter était survenu à un âge moyen de 6 mois.

Le syndrome œdème, anémie et hypoprotidémie a été retrouvé chez 4 nourrissons (12%).

Sur le plan biologique, le test de la sueur réalisé dans 30 cas (90%) était positif chez 28 patients (85%) avec un taux moyen du chlore sudoral à 102 mmol/l et des extrêmes allant de 63 à 181 mmol/l. La biologie moléculaire, réalisée dans 29 cas (88%) était positive chez 23 patients (70%). Elle a permis de poser le diagnostic dans deux cas présentant un test de la sueur négatif. La mutation F508del a été retrouvée dans 17 cas (51%). Elle était à l'état homozygote dans 11 cas (33%) et hétérozygote dans 6 cas (18%). La recherche de mutations par les techniques utilisées était négative chez 6 patients (18%).

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge de l'iléus méconial chez 4 nouveau-nés a consisté en un lavement à la gastrograffine chez 2 patients et en un traitement chirurgical dans 2 cas. Une antibiothérapie curative, administrée à l'occasion d'une poussée d'exacerbation broncho-pulmonaire a été conduite chez 25 patients. La kinésithérapie respiratoire, prescrite dans tous les cas, a été faite de manière très irrégulière. Des nébulisations de rh-DNAse : pulmozyme® ont été pratiquées dans un cas seulement. Un traitement anti-inflammatoire à base de corticothérapie inhalée a été prescrit dans 5 cas (15%), associé à l'azithromycine. La prise en charge digestive et nutritionnelle était basée sur l'administration d'extraits pancréatiques dans 27 cas (82%), la supplémentation vitaminique et en chlorure de sodium respectivement chez 18 (54 %) et 6 patients (18 %). L'assistance nutritionnelle par une alimentation entérale à débit constant était conduite dans 15 cas (45 %). Par ailleurs, les 3 patients ayant une cholestase (9%) ont été mis sous acide ursodésoxycholique.

Sur le plan évolutif, le suivi moyen de nos patients était de 7 ans avec des extrêmes allant de un an à 28 ans. Trois patients ont été perdus de vue. L'évolution respiratoire était marquée par la survenue de plusieurs épisodes d'exacerbations aiguës (28 cas). La primo-infection par *Pseudomonas aeruginosa* (PA) a été objectivée dans 20 cas (61%) à un âge moyen de 22,3 mois. Le passage à la chronicité a été observé dans 15 cas (45 %) à un âge moyen de 4 ans et 9 mois. Onze patients (33%) ont été mis sous une antibiothérapie périodique tous les 3 à 4 mois à base de ceftazidime et amikacine ; deux patients seulement ont bénéficié d'une antibiothérapie inhalée prolongée par la tobramycine. Ces patients ont évolué vers l'insuffisance respiratoire chronique et ont nécessité la mise sous oxygénothérapie de longue durée à domicile. Des complications ont émaillé le cours évolutif de l'atteinte respiratoire avec des épisodes d'hémoptysies objectivés dans 2 cas, un épanchement purulent dans 2 cas, un pneumothorax et un abcès pulmonaire, respectivement dans un cas.

Sur le plan digestif, l'évolution était marquée par le rétablissement d'un transit normal, après la mise sous extraits pancréatiques et la récupération de la croissance staturo-pondérale dans 8 cas (24%). L'atteinte hépatique était marquée par l'évolution vers la cirrhose chez deux patients avec la présence de varices œsophagiennes à l'endoscopie chez un patient. Dix patients (30%) sont décédés dans un tableau d'insuffisance respiratoire chronique. L'âge moyen de décès était de 7 ans avec des extrêmes entre 2 mois et 21 ans.

Le conseil génétique a été fait pour toutes les familles. Un diagnostic anténatal a été réalisé chez 9 familles, le fœtus était hétérozygote dans 3 cas et homozygote dans 3 autres cas, l'interruption de la grossesse a été pratiquée dans 2 cas seulement. Dans le troisième cas, l'enfant était né à terme et décédé rapidement à 2 mois de vie.

Un seul malade de 28 ans présentant une insuffisance respiratoire chronique et oxygène-dépendant a bénéficié d'une greffe pulmonaire en France. Il s'agissait du seul malade qui a bénéficié d'un traitement optimal de sa maladie associant pulmozyme, tobramycine, azithromycine et des cures de ceftazidime, teicoplanine et amikacine.

DISCUSSION

Notre étude, multicentrique portant sur une trentaine de patients, nous a permis de dégager certaines particularités de la mucoviscidose en Tunisie : sa fréquence sous-estimée, la précocité de sa révélation, le retard diagnostique, la prédominance de l'atteinte respiratoire et digestive, sa sévérité et enfin l'insuffisance thérapeutique, notamment la greffe pulmonaire. En conséquence, nous insistons sur l'importance du conseil génétique et du diagnostic anténatal dans la prise en charge de cette pathologie, d'autant plus que des progrès ont été réalisés en matière de diagnostic génétique dans notre pays (7).

A l'échelle nationale, la mucoviscidose est réputée rare, mais son incidence réelle reste inconnue. La plus grande série Tunisienne publiée est celle de Messaoud et al (7) ; elle a concerné l'épidémiologie moléculaire de la mucoviscidose et a porté sur 390 enfants. Par contre, les publications nationales s'intéressant à l'aspect clinique et évolutif de cette maladie sont rares et n'ont concerné qu'un nombre limité de patients (8-9).

Le retard diagnostique que nous avons souligné était plus long dans une série Tunisienne plus ancienne (30 mois versus 16 mois dans notre série) (9). La réduction du délai au diagnostic dénote d'une

indication plus large des tests diagnostiques et leur meilleure disponibilité.

Le début précoce des manifestations dans notre série, corrobore les publications Tunisiennes précédentes (8-9). En effet, la maladie a débuté avant l'âge de 1 an chez 80% de nos patients et 87% des patients de Khemiri et al (8). En particulier, la révélation néonatale a intéressé respectivement 19 et 37% des patients (8). Les manifestations néonatales étaient dominées par l'iléus méconial. La cholestase néonatale a été révélatrice dans un cas de notre série. L'âge de révélation était plus tardif dans la série de Chaabouni et al: seulement 57% des patients étaient symptomatiques avant l'âge de 18 mois (9).

Les manifestations respiratoires étaient au premier plan, aussi fréquentes que dans la série de Khemiri (8) (respectivement 87% et 81% des cas) et d'emblée sévère avec insuffisance respiratoire chronique dans le tiers des cas. La gravité de l'atteinte respiratoire est due à la précocité de la colonisation chronique par le PA et à l'insuffisance thérapeutique. Elle survient dans la littérature en moyenne entre l'âge de 8 et 10 ans (10), alors que l'âge moyen de colonisation des patients Tunisiens est plus précoce : 5 ans et 1 mois (9), 4 ans et 9 mois (notre série), et 15,6 mois (8). De plus, le taux de colonisation est plus élevé chez les patients Tunisiens (45% dans notre série, 83% dans la série de Chaabouni (9) et 31% dans la série de Khemiri (8)). Ces différences ne peuvent être attribuées seulement aux facteurs génétiques, mais aussi à des facteurs environnementaux, à savoir les conditions défavorables des locaux sanitaires favorisant les transmissions des infections croisées et les thérapeutiques insuffisantes ou inadaptées. Dans la série de Leberque (11), où un programme de dépistage et d'éradication du PA par un traitement antibiotique inhalé a été institué, seulement 2,8% de patients âgés de moins de 18 ans sont colonisés. Dans une revue systématique récente de la littérature, l'efficacité des antibiotiques inhalés dans le traitement des infections chroniques à PA est au moins équivalente à l'antibiothérapie intraveineuse, au prix d'une meilleure observance (12). Malheureusement, seulement deux patients de notre série ont pu avoir le traitement inhalé par la tobramycine. L'insuffisance thérapeutique constatée au cours de notre étude a concerné aussi l'observance de la kinésithérapie respiratoire par difficulté d'accès aux soins de nos patients.

L'atteinte digestive était dominée par la diarrhée chronique dans la moitié des cas, aussi bien dans notre étude que celle de Chaabouni (9) et dans les deux tiers des cas dans l'étude de Khemiri où elle s'est manifestée avant l'âge de 3 mois dans les trois quart des cas (8). Une fréquence plus élevée de la maladie coéliqua et d'allergie aux protéines de lait de vache a été rapportée dans la littérature chez les patients mucoviscidosiques (5,13,14). Cette association a été retrouvée chez deux patients de notre série. L'insuffisance pancréatique exocrine était suspectée devant la persistance de la diarrhée malgré un régime d'exclusion bien conduit. A l'inverse, l'allergie aux protéines du lait de vache et la maladie coéliqua doivent être recherchées chez un enfant ayant une mucoviscidose devant la persistance des douleurs abdominales, une cassure de la courbe de croissance ou la persistance d'une diarrhée prolongée malgré une bonne adaptation des doses d'extraits pancréatiques (5,13).

Le prolapsus rectal, observé chez un de nos patients, est classique

chez le nourrisson et favorisé par la diarrhée, la malnutrition ainsi que l'effet de la toux (5, 15,16).

Le syndrome œdème, hypoprotidémie et anémie a été retrouvé dans 12% des cas dans notre série et était plus fréquent dans la série de Khemiri et al (8). Il témoigne du degré de malnutrition de ces patients et reflète, aussi bien le retard diagnostique, que l'insuffisance thérapeutique. La malnutrition est souvent fréquente (10-60% selon les séries) et multifactorielle. L'évaluation du profil biochimique de 13 patients Tunisiens atteints de mucoviscidose avait objectivé une hypoprotidémie dans 6 cas et la fréquence des déficits en oligoéléments (17).

Le pseudo- syndrome de Bartter associant une hyponatrémie, une hypokaliémie et une alcalose métabolique hypochlorémique par déplétion, a révélé la maladie dans 3 cas de notre série. Il constitue une présentation commune mais méconnue de la mucoviscidose (18). Il a été révélateur d'une forme non classique de mucoviscidose chez des adultes (19). Sa récurrence semble être associée à une colonisation plus précoce par le PA (20).

Une hépatomégalie a été retrouvée chez 6 patients de notre série ; elle était associée à une cytolysse persistante dans 2 cas qui ont évolué vers la cirrhose, cette complication n'a pas été rapportée dans les autres séries Tunisiennes (8,9). Chaabouni et al avaient retrouvé une hépatomégalie isolée chez deux patients (9). Au cours de la première décennie, les lésions de cirrhose biliaire focale sont fréquentes mais le plus souvent asymptomatiques et seule une minorité des patients mucoviscidosiques (5 à 10%) développent une cirrhose multi-lobulaire (21). Le dépistage annuel de l'atteinte hépatique est recommandé afin de débiter précocement le traitement par l'acide ursodésoxycholique dans l'espoir de ralentir la progression de la fibrose (22). Un ictère cholestatique néonatal transitoire est rarement rapporté (<0,5%) et il ne préjuge pas d'une évolution ultérieure défavorable (22). Dans notre série, un seul patient a présenté un ictère néonatal, il est actuellement âgé de 11 ans et ne présente pas d'atteinte hépatique.

Selon la base des mutations de la mucoviscidose (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>), plus de 1800 mutations ont été recensées à ce jour (23), dont la plus fréquente est la $\Delta F508$ (70%) (24). En 2005, l'étude génétique de la mucoviscidose en Tunisie a permis d'identifier 17 mutations localisées sur différents exons du gène CFTR. La mutation $\Delta F508$, sévère, est la plus fréquente (50,74%), suivie de la mutation E1104X (16,18%) et 3 autres mutations communément retrouvées dans les pays du bassin

méditerranéen (G542X, W1282X et N1303K) (7). Dans notre série, la mutation $\Delta F508$ est aussi majoritaire (51%), suivie de la mutation E1104X, aboutissant toutes les deux à l'absence de fonction de la protéine CFTR et à un phénotype sévère (7).

La mortalité dans notre série demeure importante par rapport aux pays où le dépistage de la maladie se fait à la naissance (25). A l'échelle nationale, l'âge moyen de décès est passé de 22 mois dans la série Khemiri et al (8), à 7 ans dans notre série. Ce progrès peut être attribué à une meilleure connaissance de la maladie et une meilleure prise en charge à l'échelle des centres pédiatriques hospitalo-universitaires de la capitale. Notons que notre série comporte le seul malade tunisien qui a été greffé. Cette alternative thérapeutique au stade terminal de l'insuffisance respiratoire doit être développée dans notre pays, d'autant plus qu'elle est associée à la meilleure survie dans cette indication (26).

Devant la gravité de la maladie et les difficultés thérapeutiques, un conseil génétique et un diagnostic anténatal ont été proposés à 9 familles, le fœtus était homozygote dans 3 cas. Dans la série de Chaabouni un diagnostic anténatal a été fait chez 3 familles, le fœtus était hétérozygote dans les 3 cas (9). L'identification de nouvelles mutations devrait faciliter le diagnostic anténatal de la mucoviscidose en Tunisie.

CONCLUSIONS

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure aux insuffisances de la prise en charge de la mucoviscidose en Tunisie malgré le développement des moyens diagnostiques. Les formes précoces et sévères et les manifestations respiratoires demeurent majoritaires.

Afin d'améliorer le pronostic de cette maladie, nous proposons un plan d'action national dans le but :

- de créer un registre national pour le recensement des enfants atteints de mucoviscidose afin d'avoir des données épidémiologiques plus précises,
- d'instaurer une organisation bien structurée de la prise en charge de la mucoviscidose par la création de réseaux de soins reliant des centres de ressources et de compétences spécialisées régionaux (médecins, kinésithérapeutes, bactériologistes) aux centres de références hospitalo-universitaires,
- d'instituer systématiquement une consultation pour conseil génétique.

Références

1. Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. *Revue Francophone des Laboratoires* 2007;397:25-36
2. Bienvenu T. Les bases moléculaires de l'hétérogénéité phénotypique dans la mucoviscidose. *Ann Biol Clin* 1997;55:113-22
3. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-9
4. Voter KZ, Ren CL. Diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35:100-6
5. Munck A. Manifestations digestives au cours de la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2003;10:333-7
6. Durupt S, Nove Josserand R, Durieu I. Actualité thérapeutique dans la mucoviscidose. *Rev Med Interne* 2014;35 :388-392
7. Messaoud T, Bel Haj Fredj S, Bibi A, Elion J, Férec C, Fattoum S. Epidémiologie moléculaire de la mucoviscidose en Tunisie. *Ann Biol Clin* 2005;63:627-30
8. Khemiri M, Ben Rhouma A, Bouzid S et al. Particularités cliniques et évolutives de la mucoviscidose. *Tun Med* 2008;86:567-572
9. Chaabouni M, Krichen A, Ben Halima N et al. Mucoviscidose chez l'enfant : Expérience d'un service tunisien de pédiatrie générale. *Tunis Med* 2004;82:516-525
10. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Bactéries pathogènes dans la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2003;10[suppl2]:342s-6s
11. Lebecque P, Leal T, Zylberg K, Reiychler G, Bossuyt X, Godding V. Towards zero prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection

- in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5:237-244
12. Máiz L, Girón RM, Oliveira C et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1135-49
 13. Munck A. Quelle démarche diagnostique devant des douleurs abdominales chez le patient atteint de mucoviscidose? *Arch Pediatr* 2003;10:453-8
 14. Sarles J. Atteinte digestive (pancréatique et intestinale) de la mucoviscidose : approche physiopathologique. *Arch Pediatr* 2012[suppl 1];19:S20-S22
 15. Gregory PC. Gastrointestinal pH, motility/transit and permeability in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:513-23
 16. Munck A, Navarro J. Prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose à l'âge pédiatrique. *Arch Pediatr* 2000;7:396-401
 17. Belhaj R, Souissi W, Hadj frej S, Bibi A, Messaoud T. Profil des paramètres biochimiques au cours de la mucoviscidose en Tunisie. Etude prospective de 13 cas. *Tun Med* 2011; 89:544-47
 18. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;65:786-7
 19. Priou-Guesdon M, Malinge MC, Augusto JF et al. Hypochloremia and hyponatremia as the initial presentation of cystic fibrosis in three adults. *Ann Endocrinol* 2010;71:46-50
 20. Dahabreh MM, Najada AS. Pseudo-bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:292-6
 21. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A et al. Liver disease in cystic fibrosis: prospective study on incidence, risk factors and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374-82
 22. Debray D. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2012;19[suppl1]:S23-S26
 23. Hadj Fredj S, Boudaya M, Oueslati S et al. New frameshift CF mutation 3729delAinsTCT in a Tunisian cystic fibrosis patient. *J Genet* 2013;92:81-83
 24. Tomaiuolo R, Spina M, Castaldo G. Molecular diagnosis of cystic fibrosis: comparison of four analytical procedures. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:26-32
 25. Bell SC, Bye PT, Cooper PJ et al. Cystic fibrosis in Australia: results from a data registry. *Med J Aust* 2011;195:396-400
 26. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1104