Manifestations digestives et hépatobiliaires des enfants atteints de mucoviscidose à Oran, Algérie

Digestive and hepatobiliary manifestations of children with cystic fibrosis in Oran, Algeria

Nada Boutrid^{1,2 *}, Hakim Rahmoune^{1,2}, Karim Bouziane-Nedjadi³, Abdelkrim Radoui³

¹ Laboratoire LMCVGN, Faculté de Médecine, Université Sétif-1, 19000 Algérie

² Service de Pédiatrie, CHU Sétif, 19000 Algérie

³ Service de Pédiatrie, Oran, Algérie

Correspondance à :

Nada BOUTRID

n.boutrid@univ-setif.dz

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2021.8107>

Historique de l'article :

Reçu le 16 novembre 2020

Accepté le 02 mai 2021

Publié le 04 juin 2021

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Introduction. La mucoviscidose reste une affection potentiellement sévère, responsable d'une morbi-mortalité élevée dans notre pays en raison du retard diagnostique et de prise en charge des enfants vu l'absence de dépistage néonatal. **Objectif.** Présenter les signes cliniques digestifs et hépatobiliaires des enfants atteints de mucoviscidose au diagnostic et lors de leur suivi. **Patients et méthodes.** Etude descriptive, transversale et rétrospective conduite au niveau du service de pneumo-allergologie de l'EHS Canastel « Boukhrofa Abdelkader » à Oran, entre 2000 et 2019, concernant les dossiers des enfants avec un diagnostic confirmé de mucoviscidose. **Résultats.** Sur 51 dossiers d'enfants colligés (49% de garçons, âge moyen = 6.68 +/- 4.24 années), la triade classique avec diarrhée, dénutrition et atteinte pulmonaire était le premier motif d'hospitalisation avec 41% des enfants. Aussi, à l'admission, la diarrhée chronique avec stéatorrhée était présente dans 82,4% des cas, avec 11.8% de déshydratation. Trente-six pour cent (36%) des enfants présentaient également une dénutrition associée. Concernant le système hépatobiliaire, 10% des enfants présentaient une hépatomégalie clinique, avec une lithiase vésiculaire dans un seul cas. Un seul enfant a présenté un prolapsus rectal. Sur le plan thérapeutique nutritionnel, tous les enfants ont reçu des extraits pancréatiques. L'évolution des diarrhées était globalement favorable; le pourcentage des enfants diarrhéiques étant passé de 82.4% à 37.25% avec une amélioration de l'index de masse corporelle (IMC) chez 42.55% des malades. **Conclusion.** Les manifestations hépato-digestives sont au premier plan au cours de la mucoviscidose : dans notre cohorte, tous les patients ont présenté au moins un signe d'appel digestif durant leur suivi. Leur reconnaissance et surtout leur prise en charge précoces sont des étapes essentielles en vue d'améliorer le pronostic des enfants atteints de mucoviscidose.

Mots clés : Mucoviscidose – Enfant – Algérie – insuffisance pancréatique exocrine – complications digestives – complications hépatobiliaires.

ABSTRACT

Introduction. Cystic fibrosis remains a potentially severe condition, with a high morbidity and mortality in our country due to the diagnosis delay by the absence the neonatal screening. **Aim.** To report the digestive and hepatobiliary signs presented by children with cystic fibrosis at diagnosis and during follow-up. **Patients and methods.** Cross-sectional, descriptive and retrospective study carried out at the pneumo-allergology department at EHS Canastel "Boukhrofa Abdelkader" in Oran from 2000 to 2019, encompassing all patients with a confirmed diagnosis of cystic fibrosis. **Results:** In the 51 patients files collected (49% boys, mean age= 6.68 +/- 4.24 years), the classic triad -with diarrhea, malnutrition and bronchopneumopathy- was the leading cause of admissions, reported in 41% of patients. At admission, chronic diarrhea with steatorrhea was reported in 82.4% patients, complicated by dehydration in 11.8% of cases. Thirty-six percent (36%) of patients had also associated undernutrition. Regarding the hepatobiliary system, 10% of children had palpable hepatomegaly, a gallstone was seen in one child. One child presented with rectal prolapse. All children received pancreatic extracts. Outcome of diarrhea was globally positive, the percentage of children with diarrhea decreased from 82.4% to 37.25%, along with an improvement in the body mass index (BMI) in more than 42% of patients. **Conclusion.** Hepatobiliary and digestive manifestations are at the forefront in CF : in our cohort, all patients depicted at least one digestive sign during their follow-up. Prompt recognition and early care are essential steps to improve the prognosis of children with cystic fibrosis.

Keywords : Cystic fibrosis - Child - Algeria - Exocrine Pancreatic insufficiency - Digestive complications- Hepatobiliary complications.

INTRODUCTION

La mucoviscidose est la plus commune des affections multi-systémiques limitant l'espérance de vie dans la population caucasienne, elle touche une naissance vivante sur 2500-4000 (1).

En Algérie et jusqu'à l'aube du 21^e siècle, le nombre de cas enregistrés était faible. Suite à la mise en place d'un réseau regroupant les pédiatres dans plusieurs villes en 2008, notamment en Oranie, le nombre de cas diagnostiqués a constamment augmenté pour dépasser les 180 patients enregistrés (2).

La mucoviscidose est une affection héréditaire, autosomale récessive causée par des mutations du gène codant pour les transporteurs chlorés CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) (1).

Plus de 1 000 mutations du gène CFTR ont été à ce jour identifiées. L'analyse de ces mutations permet de les classer en deux génotypes CFTR (sévère ou modéré) selon leurs conséquences probables sur la fonction de la protéine CFTR, indépendamment de leurs caractéristiques cliniques.

Pour citer l'article :

Boutrid N, Rahmoune H, Bouziane-Nedjadi K et al. Manifestations digestives et hépatobiliaires des enfants atteints de mucoviscidose à Oran, Algérie. *Batna J Med Sci* 2021;8(1):36-41. <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2021.8107>

La protéine CFTR permet le transport des ions Cl^- et HCO_3^- et participe à l'équilibre hydroélectrolytique et aux qualités rhéologiques des sécrétions. En l'absence de protéine CFTR normale, les sécrétions muqueuses trop visqueuses obstruent les canaux excréteurs, favorisent les infections et peuvent conduire à la destruction des parenchymes d'amont. De plus, la protéine CFTR mutante diminue les défenses antioxydantes par le biais d'un défaut de transport du glutathion (3).

Cette protéine CFTR est ubiquitaire car présente au pôle apical de toutes les cellules sécrétoires, ce qui explique l'atteinte de nombreux organes et systèmes au cours de la mucoviscidose (4).

Le tableau clinique de la mucoviscidose a longtemps été dominé par l'atteinte pulmonaire du fait de la lourde morbi-mortalité qui lui est associée. Ces manifestations sont en réalité étroitement liées aux types de mutations des gènes codant pour la synthèse de la protéine CFTR (4).

Ainsi, dans la présentation classique de la mucoviscidose, le tableau clinique apparaît dès le plus jeune âge et touche notamment l'arbre bronchique, le système digestif, la sphère ORL, les organes génitaux et les glandes sudorales. Particulièrement, la bronchopathie chronique obstructive évolue vers l'insuffisance respiratoire chronique, responsable d'environ 90 % des décès (3).

Comme décrit, le dysfonctionnement CFTR induit une augmentation de la viscosité des sécrétions intraluminales avec obstruction des canaux biliaires et pancréatiques. En effet, une grande quantité de protéines est sécrétée par les cellules des acini pancréatiques. Dans les conditions normales, les anions (chlore et bicarbonates) sont sécrétés dans la lumière ductulaire via la protéine CFTR. Ceci permet un drainage constant pour les fluides vers la lumière intestinale et le maintien de la solubilité des protéines sécrétées.

Au cours de la mucoviscidose, le transport altéré des anions induit une diminution de la fluidité des protéines sécrétées par les cellules des acini, leur précipitation et l'obstruction intraluminale, provoquant une destruction pancréatique progressive (5).

L'altération de la fonction (CFTR) va aussi induire une déshydratation, une augmentation de la concentration et un défaut d'alcalinisation des sécrétions biliaires source de précipitation et d'obstruction ductulaire qui évolue vers la cirrhose hépatique (5).

Les manifestations gastro-intestinales majeures au cours de la mucoviscidose représentent un large éventail : l'insuffisance pancréatique exocrine, l'iléus méconial, le syndrome d'obstruction intestinale aiguë et des complications hépatobiliaires pouvant aller jusqu'à la cirrhose et l'insuffisance hépatique.

D'autres symptômes gastro-intestinaux sont typiques et fréquents : des selles grasses et volumineuses, une flatulence avec distension abdominale, une constipation, des douleurs abdominales, une dénutrition avec retard pondéral et statural (6).

Cependant, malgré leur fréquence et leur spécificité, ces signes digestifs demeurent négligés et incorrectement pris en charge alors que l'évolution des enfants atteints de mucoviscidose et leur espérance de vie en dépend intimement. En l'absence d'une prise en charge adaptée, ces complications digestives s'aggravent progressivement et retentissent sur l'état nutritionnel et immunologique des patients.

La complexité de la physiopathologie des atteintes digestives est due à l'interaction du dysfonctionnement des différents organes et aux effets secondaires des médicaments ; ce qui constitue un véritable défi, d'abord diagnostique puis thérapeutique (7).

L'objectif de ce travail est d'étudier les signes digestifs et hépatobiliaires présentés par des enfants algériens atteints de mucoviscidose et leur évolution durant leur suivi.

PATIENTS ET MÉTHODES

Une étude transversale, descriptive et rétrospective a été conduite au service de pneumo-allergologie pédiatrique de l'Établissement Hospitalier Spécialisé Canastel « Boukhrofa Abdelkader » à Oran entre les années 2000 et 2019 (du 1^{er} Janvier 2000 au 30 Avril 2019).

Tous les dossiers colligés correspondaient à des malades avec un diagnostic définitif de mucoviscidose basé sur deux tests à la sueur positifs (Chlore sudoral > 60 mEq/l) et la présence d'une mutation homozygote ou deux mutations hétérozygotes dans le gène codant pour la protéine CFTR.

Les données ont été collectées à partir des dossiers informatisés des patients et comprenaient la date d'apparition des symptômes, les circonstances de découverte de la maladie, l'existence d'une histoire familiale de mucoviscidose, les antécédents néonataux en relation avec la maladie (iléus méconial, ictère prolongé), le tableau clinique à l'admission avec une attention particulière pour les signes digestifs et hépatobiliaires (dénutrition, stéatorrhée, diarrhée chronique, prolapsus rectal, déshydratation, hépatomégalie....), les explorations réalisées (transaminases, échographie abdominale, étude cytotabériologique des crachats...), et l'évolution de ces signes après traitement.

Les cas décédés au cours du suivi ont été également rapportés.

Ces données ont été ensuite analysées en utilisant les logiciels Microsoft® Excel® et SPSS® (IBM®, version 22) en tant que variables quantitatives et qualitatives exprimées en pourcentages puis comparées en utilisant le test de chi-deux.

RÉSULTATS

51 dossiers d'enfants atteints de mucoviscidose ont été retenus, dont 49% de sexe masculin (sex ratio = 0.96). La population d'étude était originaire de l'Ouest Algérien (hormis une petite fille de Ghardaia) avec la ville d'Oran en première position (22%) puis Tlemcen (14%) et Saida (14%).

Le taux de consanguinité était de 40%, et 15.7% des enfants avaient des antécédents familiaux de mucoviscidose. L'âge moyen de la population en décembre 2018 était de (6.68 +/- 4.24) années. L'âge moyen au diagnostic était de (22.96 +/- 27.71) mois.

Tous les diagnostics de mucoviscidose posés ont été orientés par des signes cliniques évocateurs et/ou une histoire familiale positive, et aucun cas de mucoviscidose n'a été diagnostiqué suite à un dépistage néonatal. La plupart des mucoviscidoses 61% ont été diagnostiquée avant l'âge de 1 an (Tableau I).

Le taux de décès dans notre population était de 27.5% et l'âge moyen des enfants décédés était de (5.71 +/- 5.96) années. La relation entre mortalité (27.5%) et retard diagnostique (absence de dépistage néonatal) a été évaluée en utilisant le test de Khi-deux avec un P=0.06.

Motifs d'hospitalisation

L'âge moyen d'apparition du premier symptôme était de (2.96 +/- 5.89) mois. L'âge moyen lors de la première hospitalisation était de (2.43 +/- 3.1) années.

Les motifs d'hospitalisation des enfants étaient variés, marqués en premier lieu par l'association : atteinte pulmonaire, diarrhée et dénutrition (triade classique) dans 41% des cas. Douze pourcent (12%) des malades ont été ramenés pour des complications graves à type de bronchopneumopathies graves 8% ou déshydratation 4% (Figure 1).

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population d'étude

Fréquence (n=51)		
Sexe		
Masculin	25/51	49%
Féminin	26/51	51%
Age au moment du diagnostic(mois)		
0 - 12	31/51	60.8%
13 - 48	07/51	13.7%
49 - 120	13/51	25.5%
Devenir		
Décédés	14/51	27.5%
Suivis	37/51	72.5%
Age en Décembre 2018(années)		
0 - 5	16/37	43.24%
6 - 11	17/37	45.94%
12 - 18	04/37	10.81%
Origine		
Est	00/51	00%
Ouest	50/51	98.03%
Sud	01/51	00%
Consanguinité		
Oui	20/50	40%
Non	30/50	60%
(1 donnée manquante)		
Antécédents familiaux de mucoviscidose		
Oui	08/51	15.7%
Non	43/51	84.3%

Symptomatologie clinique

À l'admission, les signes les plus fréquemment rencontrés étaient les broncho-pneumopathies (98%) et la diarrhée chronique avec stéatorrhée (82,4%) compliquée dans 11.8% des cas de déshydratation. Trente-six pourcent (36%) des enfants avaient aussi une dénutrition associée qui était modérées à sévère chez 20% des patients (Figure 2).

Concernant les manifestations néonatales, elles étaient dominées par les ictères prolongés dans 13.7% des enfants, et aucune famille n'a rapporté la notion de retard d'émission méconiale.

Un patient sur 10 présentait une hépatomégalie clinique et un sur 7 (14%) avait une hépatomégalie à l'échographie.

Parmi ces enfants, un présentait une hépatomégalie hétérogène et un autre une hépato-splénomégalie.

Un seul cas avec une lithiase vésiculaire a été diagnostiqué et aucune pancréatite n'a pu être observée chez nos malades.

Une hyper-transaminasémie a été notée chez 6% des enfants.

Enquête bactériologique

Une étude cytotbactériologique des crachats (ECBC) des enfants a été aussi réalisée, les résultats étaient en faveur d'une prédominance nette des colonisations par "Pseudomonas aeruginosa" (33.33%) suivi de la Klebsielle (11.76%) (Figure 3). L'âge moyen de la première colonisation au pyocyanique était de (43.47 +/- 34.30) mois.

Figure 1. Motifs d'hospitalisation des enfants atteints de mucoviscidose

Figure 2. Signes cliniques, échographiques et biologiques des enfants atteints de mucoviscidose à l'admission

Figure 3. Résultats bactériologiques des ECBC des patients faits à l'admission

Données descriptives de la prise en charge

La durée moyenne de suivi de nos patients était de (4 +/- 3.39) années. Sur le plan de la prise en charge, nous notons :

- 8% seulement des malades ont reçu de l'azithromycine à doses infra-thérapeutiques.
- Tous les enfants ont reçu des extraits pancréatiques dont 50% avant l'âge de 6 mois et 80% avant l'âge de 4 ans et demi.

- 18% des patients ont reçu un traitement antiacide ou à base d'IPP
- Tous ont été supplémentés en vitamines liposolubles.
- Dix-huit pour cent (18%) des enfants ont reçu une antibiothérapie anti-pseudomonas intraveineuse, les deux-tiers (64%) avant l'âge de 4 ans.
- Douze pourcent (12%) des enfants ont bénéficiés d'une alimentation entérale continue.

Données descriptives de l'évolution

- L'évolution était favorable pour les diarrhées chez la plupart de nos enfants : en effet, le pourcentage des enfants diarrhéiques est passé de 82.4% à 37.25%.
- Ceci se traduit par l'amélioration de l'index de masse corporelle (IMC) chez 42.55% des malades. À contrario, 21.27% ont présenté une dénutrition et l'IMC est inchangé chez 36.17% des malades.
- Le taux de manifestations respiratoires enregistré est resté le même 92%, probablement en relation avec le portage de *Pseudomonas aeruginosa* qui a augmenté malgré le traitement antibiotique de 33% à l'admission à 45%.
- L'insuffisance pancréatique -non évaluée à l'admission- était présente chez 90% des enfants.

Figure 4. Signes cliniques, échographiques et biologiques après traitement

L'évolution de l'atteinte hépatique était défavorable avec apparition de nouveaux cas d'hépatomégalies échographiques (21.56%) avec élévation des transaminases (9.8%). Un cas de lithiases infundibulaires et un cas d'appendicite ont été aussi diagnostiqués. Un cas de diabète associé à la mucoviscidose chez un enfant âgé de 16 ans a été diagnostiqué. Un prolapsus rectal a été noté chez un patient.

DISCUSSION

La mucoviscidose est une maladie multi-systémique qui reste sévère en Algérie, vu notamment le retard diagnostique. Sa prévalence et son incidence en Algérie restent inconnues malgré le nombre croissant de cas diagnostiqués (2).

Dans notre étude monocentrique, nous avons collecté 51 dossiers d'enfants diagnostiqués comme atteints de mucoviscidose sur une période de 19 ans (2000-2019).

Le taux de consanguinité retrouvé dans notre série était de 40%, il était de 50% dans la série du Pr Boukhari à Alger (8), 59% dans une série tunisienne (9) et jusqu'à 82% dans une série égyptienne (10). Ce taux élevé de consanguinité est en rapport avec les habitudes socio-culturelles dans ces pays.

L'âge moyen au diagnostic était de (22.96 +/- 27.71) mois dans notre série, versus (2.5 +/- 2.6) années dans la série du Pr Boukhari (8), et 8.55 mois dans une série tunisienne (9).

Ce retard diagnostique est directement lié à l'absence du dépistage néonatal de la mucoviscidose dans ces pays. En effet, dans les pays où le dépistage néonatal est pratiqué de routine, l'âge au diagnostic est bien plus précoce : selon les données américaines du Registre National de la Mucoviscidose, l'âge moyen au diagnostic est de sept mois avant l'ère du dépistage néonatal systématique (11).

Dans les différentes régions du globe où un dépistage systématique est instauré, le diagnostic de la mucoviscidose se fait en prénatal ou à quelques semaines de vie (12-13).

Le tableau pulmonaire était au premier plan chez nos patients (92%) ainsi que dans toutes les séries consultées (7- 9) avec une prédominance nette de la colonisation de *Pseudomonas aeruginosa* 33.33% dans notre série, 58% dans une série algéroise (8) et 31.3% dans une étude Allemande récente (7). L'âge moyen de colonisation dans notre série était de (43.47 +/- 34.30) mois alors qu'il était de 5 ans et 4 mois [1-14 ans] dans la série tunisienne (9).

Le deuxième symptôme en fréquence dans notre série était la diarrhée chronique chez 82.4% des enfants. Ce taux est très élevé en comparaison avec celui cité par le Registre Français de la Mucoviscidose = 14.6% (9) et 60% dans la série Tunisienne (9). Cette différence est reliée probablement au retard diagnostique par défaut de dépistage néonatal.

La dénutrition était également fréquente dans notre série = 36% ; en dessous du taux de dénutrition des séries iranienne 80% (14) et tunisienne 53% (9).

Dans notre cohorte, un seul cas de prolapsus rectal a été rapporté (1/51) contre (5/45) décrits dans la série Algérienne précitée (8).

L'insuffisance pancréatique exocrine, et notamment persistante, est fréquente dans notre série ; et ce malgré le traitement substitutif instauré chez tous nos patients. Ceci pourrait être expliquée par la non-adhésion des familles à l'enzymothérapie substitutive : en effet, des taux élevés d'échec ont déjà été décrits dans les pays développés avec une compliance ne dépassant pas les 50% (7, 15).

Enfin, le taux de mortalité dans notre série était de 27.5% ; versus 42% dans la série algéroise (8) et 46.8% dans la série tunisienne (9). Encore une fois, ceci semble étroitement lié au retard du diagnostic et de prise en charge : lorsqu'un dépistage néonatal systématique est instauré, le taux de mortalité est très faible : par exemple 1.8% dans le registre américain de la mucoviscidose (16)

Il s'avère donc que tous nos patients ont présenté au moins un signe d'appel digestif durant leur suivi, tout en sachant que plusieurs signes sont infra-cliniques ou sous-évalués (notamment chez les petits enfants) : douleurs abdominales, pyrosis, nausées....

D'autres méthodes d'évaluation de la symptomatologie digestive (questionnaires, études prospectives orientées) permettraient évaluer l'ampleur et l'importance réelle de ces manifestations digestives et hépatobiliaires au cours de la mucoviscidose.

CONCLUSION

La mucoviscidose reste une affection sévère, source d'une morbi-mortalité élevée dans notre pays en raison du retard du diagnostic et de la prise en charge des enfants, notamment par défaut de dépistage néonatal. Dans notre cohorte, le tableau digestif est sévère, responsable de déficit pondéral et de dénutrition.

Au cours de la mucoviscidose, reconnaître ces signes digestifs est une étape essentielle de la prise en charge, notamment pour la diarrhée chronique et l'insuffisance pancréatique exocrine, ce qui améliore le pronostic final de la maladie.

Le développement de l'exploration génétique dans notre pays est également une action primordiale, permettant des corrélations phénotype-génotype cruciales au cours de cette affection.

Signalons, enfin, l'urgence de la mise en place d'un programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose, garant d'une véritable avancée de prise en charge.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Bolia R, Ooi CY, Lewindon P, Bishop J, Ranganathan S, Harrison J, Ford K, van der Haak N, Oliver MR. Practical approach to the gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health*. 2018 Jun;54(6):609-619. doi: 10.1111/jpc.13921. Epub 2018 May 16. PMID: 29768684.
2. Boukari R; Groupe d'étude sur mucoviscidose. La mucoviscidose : évolution de la prise en charge en Algérie [Cystic fibrosis: course of management in Algeria]. *Arch Pediatr*. 2015 May;22(5 Suppl 1):5-6. French. doi: 10.1016/S0929-693X(15)30004-X. PMID: 26112495.
3. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. */data/revues/03998320/00290012/1279/* [Internet]. 29 févr 2008 [cité 27 juin 2019]; Disponible sur <https://www.emconsulte.com/en/article/100128>.
4. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAAP*. 2017 May;30(5):23-27. doi: 10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92. PMID: 28441669.
5. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007 Aug;56(8):1153-63. doi: 10.1136/gut.2004.062786. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446304; PMCID: PMC1955522.
6. Debray D, Mas E, Munck A, Gérardin M, Clouzeau H. Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose [Liver disease, gastrointestinal complications, nutritional management and feeding disorders in pediatric cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. 2016 Dec;23(12S):12S15-12S20. French. doi: 10.1016/S0929-693X(17)30058-1. PMID: 28231889.
7. Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, Mentzel HJ, Renz DM, Reinsch S, Lorenz M, Michl R, Gerber A, Lehmann T, Mainz JG. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. *PLoS One*. 2017 May 4;12(5):e0174463. doi: 10.1371/journal.pone.0174463. PMID: 28472055; PMCID: PMC5417419.
8. Boukari R, Smati L, Benhalla KN, Redjala O, Boufersaoui A, Benhassine F, et al. E2/327 – Cystic fibrosis in Algeria: clinical spectrum and genotypic data. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. janv 2006 [cité 4 juill 2019];7:S302-3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054206001333>
9. Boussetta K, Khalsi F, Bahri Y, Belhadji I, Tinsa F, Messaoud TB, Hamouda S. Cystic fibrosis in Tunisian children: a review of 32 children. *Afr Health Sci*. 2018 Sep;18(3):664-670. doi: 10.4314/ahs.v18i3.24. PMID: 30602999; PMCID: PMC6307014.
10. Naguib ML, Schrijver I, Gardner P, Pique LM, Doss SS, Abu Zekry MA, Aziz M, Nasr SZ. Cystic fibrosis detection in high-risk Egyptian children and CFTR mutation analysis. *J Cyst Fibros*. 2007 Apr;6(2):111-6. doi: 10.1016/j.jcf.2006.04.004. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16837250.
11. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1993 Jan;122(1):1-9. doi: 10.1016/S0022-3476(05)83478-x. PMID: 8419592.
12. Brouard J, Lecoq I, Viel JF, Guillot M, Laurans M, Laroche D, Travert G, Duhamel JF. Evaluation du diagnostic et du suivi de la cohorte normande d'enfants dépistés atteints de mucoviscidose [Evaluation of diagnosis and follow-up in screened children with cystic fibrosis in Normandy]. *Arch Pediatr*. 2001 Aug;8 Suppl 3:603-609. French. doi: 10.1016/S0929-693X(01)80015-4. PMID: 11683083.
13. Green MR, Weaver LT, Heeley AF, Nicholson K, Kuzemko JA, Barton DE, McMahon R, Payne SJ, Austin S, Yates JR, et al. Cystic fibrosis identified by neonatal screening: incidence, genotype, and early natural history. *Arch Dis Child*. 1993 Apr;68(4):464-7. doi: 10.1136/adc.68.4.464. PMID: 8503667; PMCID: PMC1029265.
14. Khatami G, Mir-Nasseri M, Seyghali F, Allah-Verdi B, Yourdkhani F. Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis: Experience in a Large Referral Children's Hospital in Tehran, Iran. *Middle East J Dig Dis*. 2010 Jan;2(1):20-3. PMID: 25197508; PMCID: PMC4154902.
15. Modi AC, Lim CS, Yu N, Geller D, Wagner MH, Quittner AL. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006 Aug;5(3):177-85. doi: 10.1016/j.jcf.2006.03.002. Epub 2006 May 5. PMID: 16679071.
16. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2013 Annual Data Report to the Center Directors Bethesda, Maryland ©2014 Cystic Fibrosis Foundation.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net