

## ARTICLE ORIGINAL

## Etude biochimique et moléculaire chez une population mucoviscidique Tunisienne

### Biochemical and molecular study in Tunisian cystic fibrosis population

Sahli Ahlem,  
Hadj Fredj Sondess,  
Sahli Chaima,  
Dabboubi Rym,  
Siala Hajer,  
Ben Messaoud Taïeb

Laboratoire de biochimie  
et de biologie moléculaire  
de l'Hôpital d'Enfants Béchir  
Hamza

#### Résumé

**Objectif :** Nous nous sommes intéressés dans le présent travail à l'étude biochimique et moléculaire chez des enfants atteints de mucoviscidose.

**Patients et méthodes :** Notre étude a été menée sur 22 patients mucoviscidosiques et 30 sujets témoins. Le test de la sueur a été effectué par la technique de l'Exsudose. L'étude moléculaire du gène responsable de la mucoviscidose a été menée par chromatographie liquide haute performance en conditions dénaturantes (DHPLC) suivie de séquençage. Les paramètres biochimiques ont été déterminés sur analyseurs Cobas c501 et Cobas e411. L'électrophorèse des protéines a été réalisée par électrophorèse capillaire sur Minicap (Sebia).

**Résultats et discussion :** Les 22 patients étudiés ont eu un test de la sueur positif avec une moyenne des chlorures de  $95,05 \pm 18,31$  mmol/L. L'analyse moléculaire nous a permis d'identifier 6 mutations différentes dont la plus fréquente est la F508del (40.9%). L'étude des paramètres biochimiques a montré une différence significative entre les patients mucoviscidosiques et le groupe témoin pour les transaminases (ASAT et ALAT), le fer sérique et l'alpha-1 globuline. Ces variations sont liées aux infections bactériennes observées chez les malades mucoviscidosiques, à l'inflammation chronique et à la malabsorption intestinale des micronutriments.

**Conclusion :** Les résultats obtenus nous ont permis d'évaluer le retentissement de la mucoviscidose sur la variation de certains paramètres biochimiques. Le diagnostic d'orientation repose sur le test à la sueur positif, c'est le test biologique le plus fiable pour le diagnostic de la mucoviscidose. Une étude moléculaire du gène CFTR permet d'identifier avec certitude la lésion moléculaire responsable de cette pathologie.

**Mots-clés :** *Mucoviscidose, test de la sueur, Exsudose, paramètres biochimiques, mutations.*

#### Abstract

**Objective:** We have been interested in the present work in the biochemical and molecular study in children with cystic fibrosis.

**Patients and methods:** Our study was conducted on 22 cystic fibrosis patients and 30 control subjects. The sweat test was performed by the Exsudose technique. The molecular study of the gene responsible for cystic fibrosis was conducted by Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) followed by sequencing. The biochemical parameters analyzed were determined on Cobas c501 and Cobas e411 analyzers. Protein electrophoresis was performed on Minicap (Sebia).

**Results and Discussion:** The 22 patients studied had a positive sweat test with an average chloride ion of  $95.05 \pm 18.31$  mmol / L. Molecular analysis allowed us to identify 6 different mutations, the most common being F508del (40.9%). The study of the biochemical parameters showed a significant difference between the cystic fibrosis patients and the control group for transaminases (ASAT and ALAT), serum iron and alpha-1 globulin. These variations are related to bacterial infections observed in cystic fibrosis patients, chronic inflammation and intestinal malabsorption of micronutrients.

**Conclusion:** The obtained results allowed us to evaluate the impact of cystic fibrosis on the variation of certain biochemical parameters. The diagnosis of orientation is based on a positive sweat test which is the most reliable biological test for the diagnosis of cystic fibrosis. A molecular study of the CFTR gene makes possible the identification, with certainty, the molecular lesion responsible for this pathology.

**Keywords:** *Cystic fibrosis, sweat test, Exsudose, biochemical parameters, mutations*

## INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente en Europe à transmission autosomique récessive. Cette pathologie résulte d'une mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) située sur le bras long du chromosome 7. Ce gène code pour une protéine dont la fonction principale est celle d'un canal à chlore régulant le transport de chlorure et de sodium dans les cellules épithéliales exocrines [1, 2]

L'absence ou le dysfonctionnement de la protéine CFTR entraîne des anomalies de transfert d'eau et d'électrolytes, d'où, la production d'un mucus épais et visqueux au niveau de l'appareil respiratoire et digestif [3].

Les manifestations cliniques débutent dès la naissance et sont dominées par l'atteinte respiratoire due à l'infection bronchique par *Pseudomonas aeruginosa* (PA), conduisant à des exacerbations aiguës et à une insuffisance respiratoire chronique. L'insuffisance pancréatique, le diabète, l'ostéoporose et l'agénésie bilatérale des canaux déférents constituent les complications majeures de la mucoviscidose [4].

La mucoviscidose ne semble pas être une pathologie rare en Tunisie [5, 6]. En effet, les premières études ont débuté en 1992, mettant en évidence l'existence de la maladie et l'implication de certaines mutations dans cette pathologie [7]. Cependant, peu de données sont disponibles concernant les variations des paramètres biochimiques dans la mucoviscidose. De ce fait, nous nous sommes intéressés d'une part au diagnostic moléculaire de la mucoviscidose et d'autre part à établir le profil des paramètres biochimiques dans cette population mucoviscidosique.

## Patients

Cette étude a concerné 22 patients, âgés de 1 mois à 29 ans, adressés au laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de l'Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis pour suspicion d'une mucoviscidose. Tous les patients ont bénéficié d'un test de la sueur. Le groupe témoin est composé de 30 sujets dont l'âge varie entre 2 mois et 9 ans avec une moyenne de  $44 \pm 33$  mois. Les patients ont été sélectionnés sur la base de signes évocateurs de la mucoviscidose et d'un test de la sueur positif. Les patients présentant un test de la sueur négatif ont été exclus de cette étude. Les témoins ont été choisis selon des critères d'inclusions (âge  $\leq$  à 15ans) et des critères d'exclusions (antécédent de mucoviscidose ni de maladies inflammatoires ni respiratoires ni digestives ou hépatiques).

Ce travail est en conformité avec les lignes directrices éthiques de la Déclaration de l'Association médicale mondiale d'Helsinki et a été approuvé par le comité

d'éthique de l'Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis.

Un consentement éclairé a été obtenu par les parents de tous les sujets analysés.

## MÉTHODES

### Le test de la sueur

L'étude biologique a été effectuée par le biais du test de la sueur, selon la méthode semi-quantitative à l'Exsudose®, basée sur la détermination de la concentration des chlorures dans la sueur après stimulation des glandes sudoripares par iontophorèse à la pilocarpine. Elle comporte trois étapes: la stimulation des glandes sudoripares, le recueil de la sueur et le dosage des chlorures [8].

Les concentrations de chlorures supérieures à 60 mmol/L et contrôlées à deux reprises sont considérées comme pathologiques. Un test avec une concentration de chlorures comprise entre 40 et 60 mmol/L est considéré comme douteux et doit être répété. Une concentration inférieure à 40 mmol/L de chlorures est considérée comme normale.

Dans notre étude, le test de la sueur a été réalisé chez 108 enfants suspects être atteints de mucoviscidose. Le test n'a pas été effectué chez les nouveau-nés en raison des modifications physiologiques de la concentration en chlorures dans la sueur observées pendant la première semaine et en particulier les 24 premières heures ([Cl<sup>-</sup>] > 65 mmol/L).

### Etude moléculaire

L'étude moléculaire a été réalisée chez les 22 patients ayant un test de la sueur positif. Cette étude a comporté une extraction de l'ADN, une amplification génique par PCR, une chromatographie liquide haute performance en conditions dénaturantes (DHPLC) suivie de séquençage automatique de l'ADN

### Etude des paramètres biochimiques

Cette étude a été effectuée chez les enfants sélectionnés mucoviscidosiques (22 patients) ainsi que le groupe témoin (30 sujets).

Les paramètres biochimiques analysés sont : la calcémie (Ca), la magnésémie (Mg), les protéines sériques, le fer sérique, les transaminases, les phosphatases alcalines (PAL), la Gamma-glutamyl transférase (GGT), la bilirubine totale et directe, l'amylasémie, la protéine C-réactive (CRP), le cholestérol, les triglycérides et la glycémie. Les dosages ont été réalisés sur les analyseurs Cobas c501 et Cobas e411. L'électrophorèse des protéines (EPP) a été effectuée sur l'analyseur Minicap de type Sebia.

Le fer, les PAL, les protéines, le Mg et le Ca ont été dosés par méthodes spectrophotométriques. Les trans-

aminases ont été analysées par une méthode cinétique. L'albumine et la CRP ont été dosées par des méthodes immunoturbidimétriques. La vitamine D et la ferritine ont été déterminées respectivement par méthode immunologique compétitive et par électrochimiluminescence.

### Analyse statistique

L'étude statistique a été menée à l'aide du logiciel SPSS version v20.0 (Statistical Package for Social Sciences). Ce logiciel nous a permis de calculer les moyennes et les écarts-types de différents paramètres biochimiques ainsi que les médianes. Le test  $\chi^2$  a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives et quantitatives. La comparaison des moyennes des différents paramètres biochimiques entre les témoins et les patients a été faite par le test t de Student. Le seuil de signification a été estimé à 5%.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

### Résultats

#### Etude rétrospective

Notre étude a concerné 22 patients, avec un test de la sueur positif ( $[Cl^-] > 60$  mmol/L). Il existe une répartition inégale entre les deux sexes (14 garçons et 8 filles) avec un sex-ratio de 1,75. L'âge des patients varie de 1 mois à 29 ans avec une moyenne de  $44 \pm 33$  mois. La consanguinité a été notée dans 12 cas soit 54,54% des patients analysés.

#### Manifestations cliniques

Le tableau clinique de nos patients est très hétérogène. En effet, nous avons classé les patients en fonction du type de signes cliniques: respiratoires (27,3%), digestifs (27,3%) et mixtes (45,4%).

Les signes respiratoires se manifestent essentiellement par une bronchite récurrente, une bronchiolite, une bronchectasie ou une dyspnée respiratoire. Peu de cas d'asthme ont été observés (2 malades).

Les symptômes digestifs sont caractérisés par une diarrhée chronique avec des ballonnements abdominaux à l'origine des selles graisseuses.

#### Etude biochimique et moléculaire

##### Test de la sueur

Vingt deux patients ont eu un test de la sueur positif avec des concentrations de chlorures qui varient entre 62 et 156 mmol/L avec une moyenne de  $95,05 \pm 18,31$  mmol/L.

Deux enfants ayant un test à la sueur positif (84 et 55,3 mmol/L) réalisés dans d'autres laboratoires par la méthode thermique appelée également « méthode à la couverture », ont montré des concentrations normales de chlorures par le système de l'Exsudose.

#### Etude des paramètres biochimiques

Dans le présent travail, les paramètres biochimiques ont été dosés chez les 22 patients ayant un test de la sueur positif et chez les 30 sujets témoins (Tableau 1). Une différence significative a été notée entre les deux populations analysées concernant les transaminases (ASAT et ALAT), le fer sérique et l'alpha-1 globuline. Toutefois, aucune différence significative n'a été retrouvée pour le reste des paramètres biochimiques.

La détermination de la glycémie, de la CRP, des transaminases, des protéines et des bilirubines totale et directe chez les patients mucoviscidosiques a montré des concentrations normales pour 21 des patients analysés. Cependant, nous avons constaté une hyperglycémie et une augmentation de la CRP (115 mg/L) chez un de nos patients dues à une infection bactérienne par *Pseudomonas aeruginosa* avec des valeurs élevées des transaminases (ASAT (110 UI/L) et ALAT (102 UI/L)), de la GGT (109 UI/L), des alpha 1 globulines (6,79 g/L) et des gamma globulines (30,2 g/L). Il a également présenté une hypoprotidémie (46g/L).

Trois patients souffrant d'une hypo-albuminémie (albumine : 23,57 à 31,6 g/L) ont été observés. Cette diminution de la concentration de l'albumine pouvait être due à un état hypotrophique ou à un état œdémateux. Nous avons également noté 4 patients avec une hypoferritinémie, parmi eux, le patient diabétique (3.7  $\mu$ g/L).

#### Etude moléculaire

Une étude moléculaire antérieure a été réalisée chez les 22 patients mucoviscidosiques analysés ayant un test de la sueur positif en utilisant la technique de chromatographie haute performance en conditions dénaturantes (DHPLC) suivie par la réaction de séquençage. Cette étude a permis d'identifier 6 mutations différentes (F508del, G85E, G542X, 2766del8, 718ins G et E1104X) dont la plus fréquente est la mutation F508del localisée au niveau de l'exon 10 du gène CFTR qui rend compte de 40.9% des cas (tableau 2).

## DISCUSSION

Etude épidémiologique, phénotypique et moléculaire

L'étude épidémiologique réalisée chez nos patients montre que les deux sexes sont touchés par la fibrose kystique. L'âge moyen de nos patients est estimé à  $44 \pm 33$  mois. Le début précoce des manifestations cliniques corrobore les publications Tunisiennes précédentes [9]. La mucoviscidose est une maladie multiviscérale complexe due à un dysfonctionnement de la protéine CFTR. Le diagnostic de cette pathologie est évoqué devant un tableau clinique caractérisé essentiellement par une atteinte digestive et/ou respiratoire.

**Tableau 1: Comparaison entre les moyennes des paramètres biochimiques des patients et des témoins analysés**

Paramètres	Témoins (n=30) (moyenne±écart-type) / Médiane [valeurs extrêmes]	Malades (n=22) (moyenne±écart-type) / Médiane [valeurs extrêmes]	P	
Glycémie (mmol/L)	4.01±0.61	4.2±1.55	0.964	
CRP (mg/L)	1.63±1.18	1 [1-115]	0.207	
Calcium (mmol/L)	2.52±0.115	2.56 [2.08-98.8]	0.353	
Phosphore (mmol/L)	1.79±0.37	1.72±0.38	0.491	
Magnésium (mmol/L)	0.84±0.09	0.92±0.05	0.125	
Phosphatases alcalines (UI/L)	199±80	221±82	0.661	
Gamma-glutamyl transférase (UI/L)	26 [5-240]	37±32	0.147	
ASAT (UI/L)	26±9	43±27	<b>0.046</b>	
ALAT (UI/L)	17±8	41±34	<b>0.042</b>	
Amylase (UI/L)	36±15	43±19	0.191	
Cholestérol (mmol/L)	3.21±0.79	2.40±0.53	0.340	
Triglycérides (mmol/L)	0.95±0.35	1.10±0.50	0.269	
Bilirubine directe ( µmol/L)	2±1.38	2±0.92	0.965	
Bilirubine totale(µmol/L)	6.03±3.71	3.8±1.52	0.783	
Fer sérique (µmol/L)	15.68±2.31	9.13±6.47	0.023	
Ferritine (µg/L)	82.36±36.37	96.82±66.94	0.220	
Protides (mg/L)	67.33±6.47	72.54±8.53	0.306	
Vitamine D (nmol/L)	65.91±7.66	27.5 [11.5-153]	0.747	
EPP	Albumine (g/L)	38.15±4.79	37.95±17.12	0.856
	Alpha1-globulines (g/L)	1.51±0.55	3.07±1.65	<b>0.035</b>
	Alpha2-globulines (g/L)	7.73±2.06	10.34±1.67	0.061
	Béta-globulines (g/L)	8.88±1.97	8.18±3.04	0.398
	Gamma-globulines (g/L)	11.45±2.56	16.74±8.8	0.253

**Tableau 2: Les différentes mutations identifiées chez les 22 malades analysés**

Mutations	Localisation	Pourcentage (%)
F508del	Exon 10	40.9
G85E	Exon 3	9.09
2766del 8	Exon 14b	9.09
718ins G	Exon 6a	9.09
G542X	Exon 11	9.09
E1104X	Exon 17b	4.54
Indéterminées	-	18.2

Pour les malades étudiés, nous avons constaté la prédominance des symptômes mixtes (respiratoires et digestifs) avec un pourcentage de 45.4%. L'atteinte respiratoire est la forme classique de la maladie qui se traduit principalement par des broncho-pneumopathies récidivantes. Par ailleurs, l'atteinte digestive se caractérise par une diarrhée chronique, un ballonnement abdominal et un retard staturo-pondéral.

Le diagnostic de la mucoviscidose est confirmé par la suite par le test de la sueur. En Tunisie, les premiers travaux ont été effectués en 1992 en utilisant la méthode thermique [7]. Depuis 2001, une nouvelle technique a été mise au point dans le laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital d'enfants « Bechir Hamza » de Tunis (Exsudose) et a permis d'obtenir des résultats fiables en moins d'une heure prenant en considération le contexte clinique des malades.

Les concentrations sudorales en chlorure des malades analysés varient de 62 à 156mmol/L avec une moyenne de  $95,05 \pm 18,31$  mmol/L. Nous avons constaté que ces valeurs ne reflètent pas le degré de sévérité de la maladie. D'autre part, nous avons remarqué que la concentration des chlorures dans la sueur est indépendante de la nature de la mutation mucoviscidose. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [10].

Un test de la sueur positif nécessite un second test de confirmation. Cependant, chez la majorité des patients, le test de la sueur n'a pu être pratiqué qu'une seule fois pour des raisons géographiques et cliniques.

Par ailleurs, nous avons noté chez trois patients une absence de sudation qui peut être due à des causes pathologiques telles que la déshydratation, l'âge, les œdèmes.

Il est à noter que des cas de faux positifs, peuvent être observés chez les patients sous traitements médicamenteux ou souffrant de certaines pathologies comme le syndrome de Hurler, la Fucosidose et la mucopolysaccharidose I [11].

De plus, de nombreux cas de faux positifs, voire des faux négatifs, ont été rapportés dans la littérature lors de la stimulation des glandes sudoripares par la méthode thermique. Bien qu'elle soit peu coûteuse. Cette technique présente des résultats assez décevants. Ces résultats sont comparables à notre étude où deux cas de faux positifs ont été observés lors d'un test à la sueur effectué dans d'autres laboratoires par la méthode thermique. Devant un second test par la technique de l'Exsudose, le diagnostic de la mucoviscidose a été éliminé. Cette technique d'analyse à l'Exsudose permet d'avoir des résultats rapides et fiables, en évitant le risque de déshydratation du patient. La sensibilité du test par iontophorèse à la pilocarpine est supérieure à 90%, et la spécificité est de 83% [12].

Toutefois, le diagnostic moléculaire est le complément

nécessaire du test de la sueur qui représente le seul critère diagnostique objectif à l'heure actuelle. Ainsi, les sujets testés positifs pour le test de la sueur ont bénéficié d'une étude moléculaire afin d'identifier la mutation mucoviscidose en cause.

L'étude moléculaire menée chez nos sujets mucoviscidosiques, nous a permis d'identifier 6 mutations déjà rapportées dans notre population (F508del, G85E, G542X, 2766del8, 718ins G et E1104X) dont la plus fréquente est la mutation délétionnelle F508del localisée au niveau de l'exon 10 du gène CFTR avec une fréquence de 40.9% (Tableau 2). Cette fréquence est comparable à celle rapportée auparavant dans la population tunisienne (47%) [13], la population italienne (49%) [14] et la population espagnole (48%) [15]. Cependant, elle est inférieure de celle rapportée dans certains pays européens tels que le Danemark (87.5%), la grande Bretagne (75.3%) et la France (67.7%) [16]. Cette différence peut être expliquée par l'existence d'un gradient Nord-Sud pour cette mutation. En effet, la mutation F508del est plus fréquente au Nord de l'Europe qu'au Sud. Comparée à certains pays arabes, la présente fréquence de la mutation F508del est au-delà de celle rapportée en Algérie (16.7%) [17] et l'Emirats Arabes Unis (26.9%) [18].

Le pourcentage des mutations indéterminées est de l'ordre de 18.2%. Ces mutations peuvent être localisées dans les régions régulatrices ou dans les introns, qui ne sont pas explorés en routine. Elles peuvent également correspondre aux grands réarrangements géniques qui échappent aux techniques de DHPLC et de séquençage.

### Etude biochimique

L'étude des paramètres biochimiques nous a permis d'évaluer l'impact de la mucoviscidose sur la variation de certains micronutriments et leurs conséquences sur l'état nutritionnel des patients. Sa gravité varie du déficit pondéral à des carences protéiques et énergétiques due à la malabsorption des graisses, des oligoéléments et même des vitamines.

Dans notre étude, une hyperglycémie a été observée chez un patient atteint de diabète de type 1 dû à la destruction des îlots de Langerhans pancréatiques par la fibrose et aggravée par d'autres perturbations fonctionnelles de la sécrétion d'insuline. La fréquence du diabète dans la mucoviscidose augmente avec l'âge, son apparition s'accompagne d'une détérioration de l'état nutritionnel et respiratoire. L'infection par *Pseudomonas aeruginosa* a également été observée chez notre patient diabétique avec une diminution de la concentration du fer sérique et de la ferritinémie. En effet, il a été décrit que la carence en fer est liée à la sévérité de l'atteinte pulmonaire et à l'infection par *Pseudomonas aeruginosa*. En outre, ce germe utilise le fer comme substrat et serait responsable de l'aggravation de la carence en fer [19, 20].

Par ailleurs, il a été démontré chez les patients mucoviscidosiques que l'infection bactérienne est favorisée par plusieurs facteurs tels que l'inflammation chronique et la malabsorption des micronutriments et des vitamines. L'inflammation chronique est une caractéristique physiopathologique majeure de la mucoviscidose [21].

Cette colonisation bactérienne est également traduite par des valeurs élevées de la CRP, des alpha et des gammaglobulines. Une hypoprotidémie a été notée chez le patient diabétique souffrant également d'une atteinte digestive et rénale. Cet enfant a été diagnostiqué à un âge précoce (18 mois) suite à des broncho-pneumopathies récidivantes et son état clinique s'est aggravé au cours des années.

En ce qui concerne l'évaluation de la fonction hépatique, une différence significative de la concentration des transaminases a été notée entre les patients mucoviscidosiques et les témoins. Il est à signaler que la lésion hépatique se manifeste par une cirrhose biliaire touchant généralement 20 à 25 % des patients atteints de mucoviscidose. Elle se caractérise par l'accumulation d'un matériel granuleux éosinophile dans les canalicules biliaires intra-hépatiques, associée à des infiltrats de cellules inflammatoires. L'anomalie hépatique est la conséquence de l'absence d'expression de la protéine CFTR dans les membranes des cellules épithéliales.

Lors de la mucoviscidose, certains paramètres biochimiques subissent des fluctuations aberrantes. En effet, il a été démontré dans la littérature la présence d'une ostéopénie, d'une hypomagnésémie observée chez 57% des patients, d'une hypophosphorémie et d'une hypoprotidémie souvent due à la présence d'œdèmes ou suite à la fuite plasmatique de ces substances [22]. Ces résultats sont similaires à une étude antérieure Tunisienne qui s'est intéressée également à l'étude du profil des paramètres biochimiques chez 13 patients mucoviscidosiques en étudiant seulement 6 paramètres (les protéines, le calcium, le magnésium, le zinc, le fer et le cuivre) où une hypoprotidémie ainsi qu'une concentration en fer inférieure à la normale ont été rapportées chez certains patients [23].

Une malnutrition est souvent observée chez les mucoviscidosiques associant une malabsorption intestinale, un trouble du métabolisme hépatique, ou même des atteintes digestives ou rénales. Cependant, dans notre étude aucune variation par rapport à notre population témoin n'a été notée pour la calcémie, la phosphorémie et de la magnésémie.

L'étude des paramètres lipidiques chez notre population mucoviscidosique n'a montré aucune variation dans les concentrations du cholestérol et des triglycérides par rapport au groupe témoin. Certaines études ont rapporté des variations significatives liées à une malabsorption intestinale des graisses observée chez les patients muco-

viscosidosiques [23]. Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par l'effectif réduit des malades analysés. L'ictère cholestatique, observé chez certains nouveaux nés atteints de mucoviscidose se traduit par une élévation de la viscosité de la bile puis par une obstruction à l'évacuation de cette dernière dans les canaux hépatiques vers la vésicule biliaire. Cet ictère est le reflet de l'élévation de la bilirubine totale et directe [24]. Toutefois, aucun cas d'ictère cholestatique n'a été noté chez nos malades.

Il a été démontré que le dosage de l'amylasémie est d'une grande importance dans le diagnostic des affections pancréatiques qui constituent un caractère physiopathologique majeur de la mucoviscidose. Cependant, dans notre série, les 22 patients étudiés avaient des concentrations normales d'amylasémie.

Des études antérieures ont démontré que la mucoviscidose avec une insuffisance pancréatique peut entraîner la malabsorption des vitamines telle que la vitamine D entraînant des carences vitaminiques. Ces résultats concordent bien avec nos résultats ; en effet, trois patients, souffrant d'une insuffisance pancréatique, ont présenté des concentrations faibles en vitamine D. Cette dernière joue un rôle primordial dans la régulation du métabolisme phosphocalcique [25].

## CONCLUSION

La mucoviscidose, est caractérisée par des sécrétions visqueuses dans plusieurs organes, principalement les poumons et le pancréas. Elle se manifeste dès l'enfance et progresse avec des épisodes d'aggravation. Elle est le plus souvent diagnostiquée dès le jeune âge. Le test de la sueur, simple, rapide et pratique reste le test biologique le plus fiable pour le diagnostic de cette pathologie.

L'étude des paramètres biochimiques nous a permis d'évaluer l'impact de la mucoviscidose sur la variation des concentrations de certains micronutriments et de leur influence sur l'état nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose. Par ailleurs, nous avons noté des variations pour certains paramètres étudiés qui sont liées essentiellement à la malabsorption, la malnutrition ou à l'inflammation chronique. L'augmentation du nombre de patients étudiés ainsi que l'étude d'autres paramètres biochimiques permettraient une meilleure évaluation du profil biochimique au cours de la mucoviscidose.

Le diagnostic génotypique de la mucoviscidose occupe actuellement une place prépondérante en matière de conseil génétique et de diagnostic prénatal. Vu le développement de la recherche sur les approches pharmacologiques, la connaissance du défaut moléculaire et des mécanismes en cause est essentielle puisqu'elle pourrait permettre de proposer des traitements en fonction des mutations identifiées chez les patients.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med.* 1985; 151: 47-53.
2. Federici S, Iron A, Reboul MP, Desgeorges M, Claustres M, Bremont F, Bieth E. CFTR gene analysis in 207 patients with cystic fibrosis in southwest France. *Arch Pediatr.* 2001; 8: 150-7.
3. Girodon-Boulandet E, Costa C. Genetics of cystic fibrosis. *Therapeutic Medicine Pediatr.* 2005; 8: 126-34.
4. Hubert D. Cystic fibrosis. *EMC-Medicine.* 2005; 2: 34-41.
5. Messaoud T, Bel Haj Fredj S, Bibi A, Elion J, Férec C, Fattoum S. Molecular epidemiology of cystic fibrosis in Tunisia. *Ann Biol Clin.* 2005; 63: 627-30.
6. Fredj SH, Messaoud T, Templin C, des Georges M, Fattoum S, Claustres M. Cystic Fibrosis Transmembrane conductance regulator mutation spectrum in patients with Cystic Fibrosis in Tunisia. *Genet Test Mol biomarkers.* 2009; 13: 577-81.
7. Messaoud T, Verlingue C, Denamur E, Pascaud O, Quéré I, Fattoum S, Elion J, Férec C. Distribution of CFTR mutations in cystic fibrosis patients of Tunisian origin: identification of two novel mutations. *Eur J Hum Genet.* 1996; 4: 20-4.
8. Rota M, Nguyen-Khoa T, Marchand M, Feldmann D, Dumont J, Khalfon D, Vassault A, Borgard JP. Recommandations pour l'exécution et l'interprétation du test de la sueur. *Ann Biol Clin.* 2008 ; 66 (2) : 221-7.
9. Halioui-Louhaichi S, Ben Chehida A, Hassouna R, Massaoud T, Ben Dridi MF, Barsaoui S, Gharbi-Sammoud A, Tebib N, Maherzi A. la mucoviscidose chez l'enfant tunisien : à propos de 33 observations. *Tunis Med.* 2015; 93: 8-9.
10. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics.* 2001; 107: 1-13.
11. Rosenstein BJ, Cutting GR. For the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr.* 1998; 132: 589-95.
12. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D, Nguyen-Khoa T. French recommendations for the implementation and interpretation of the sweat test as part of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 2010; 17: 1349-58.
13. Fredj SH, Messaoud T, Templin C, des Georges M, Fattoum S, Claustres M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation spectrum in patients with cystic fibrosis in Tunisia. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009; 13 (5): 577-81.
14. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S. What Is the Incidence of Cystic Fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988-2001). *Hum Biol.* 2004; 76 (3): 455-67.
15. Casals T, Nunes V, Palacio A, Gim-Nez J, Gaona A, Lbfifiez N, Mortal N, Estivill X. Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. *Hum Genet.* 1993; 91: 66-70.
16. Bobadilla JL, Macek M, Fine J P, Farrell P M. Cystic Fibrosis: A worldwide analysis of CFTR mutations.correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002; 19: 575-606.
17. Loumi O, Férec C, Mercier B, Creff J, Fercot B, Denine R, Grangaud JP. CFTR mutations in the Algerian population. *J Cyst Fibros.* 2008; 7: 54- 9.
18. Frossard PM, Lestringant G, Girodon E, Goosens M, Dawson KP. Determination of the prevalence of cystic fibrosis in the United Arab Emirates by genetic carrier screening. *Clin Genet.* 1999; 55: 496- 97.
19. Reid DW, Lam QT, Schneider H, Walters EH. Airway iron and iron-regulatory cytokines in cystic fibrosis. *ER J.* 2004; 24: 286-91.
20. Laube BL, Sharpless G, Benson J, Carson KA, Mogayzel PJ Jr. Mucus Removal Is Impaired in Children with Cystic Fibrosis Who Have Been Infected by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr.* 2014; 164: 839-45.
21. Scheid P, Kempster L, Griesenbach U, Davies JC, Dewar A, Weber PP, Colledge WH, Evans MJ, Geddes DM, Alton EW. Inflammation in cystic fibrosis airways: relationship to increased bacterial adherence. *Eur Respir J.* 2001; 17: 27-35.
22. Di Sant'Agnes PA. Cystic fibrosis of the pancreas. *Am J Med.* 1956; 21: 406-22.
23. Belhaj R, Souissi W, Hadj frej S, Bibi A, Messaoud T. Profile of biochemical markers in cystic fibrosis. Prospective study about 13 cases. *Tunis Med.* 2011; 89: 544-7.
24. Locaille F. Foie et mucoviscidose. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997; 21: 607-18.
25. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2014; 14: 5.