

Profil des paramètres biochimiques au cours de la mucoviscidose en Tunisie. Etude prospective de 13 cas

Raja Belhaj, Wided Souissi, Sondes Hadj frej, Amina Bibi, Taieb Messaoud

*Service de Biochimie clinique et de biologie moléculaire
Hôpital d'Enfants. Tunis. Tunisie
Université Tunis El Manar*

R. Belhaj, W. Souissi, S. Hadj frej, A. Bibi, T. Messaoud

Profil des paramètres biochimiques au cours de la mucoviscidose en Tunisie. Etude prospective de 13 cas

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 544 - 547

R É S U M É

Prérequis : Evaluer le profil de certains paramètres biochimiques aidant au suivi des malades atteints de mucoviscidose.

Méthodes : Etude prospective ayant concerné 13 enfants chez qui le diagnostic de mucoviscidose a été porté par le test de la sueur et/ou l'étude génétique du gène CFTR. Pour tous les patients nous avons réalisé un recueil des données cliniques et une étude biochimique.

Résultats : Une hypoprotidémie (protidémie < 60g/l) a été notée dans 6 cas. 3 patients ont présenté une hypocalcémie (calcémie < 2,20mmol/l). Une hypomagnésémie (magnésémie < 0,70mmol/L) a été observée dans 2 cas. La totalité des malades ont présenté des concentrations en zinc inférieures à la valeur normale. Une concentration en fer inférieure à la normale (11-24mmol/l) a été notée dans 5 cas. 4 parmi les malades avaient une concentration en fer comprise entre 11,2 et 20 mmol/l, alors qu'une concentration élevée (32,3 mmol/l) a été notée dans un seul cas.

Conclusion : L'étude des paramètres biochimiques a permis d'évaluer le retentissement de la mucoviscidose sur la variation de certains oligo-éléments et leur conséquence sur l'état nutritionnel des patients, ce qui constitue un élément indispensable pour la prise en charge de ces patients.

R. Belhaj, W. Souissi, S. Hadj frej, A. Bibi, T. Messaoud

Profile of biochemical markers in cystic fibrosis. Prospective study about 13 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 544 - 547

S U M M A R Y

Background: To study the disturbances of biochemical parameters which make it possible to evaluate the nutritional state during the cystic fibrosis.

Methods: Prospective study about 13 cases hospitalized over a 7 months period, whose age varies between 2 months and 12 years and addressed for a suspicion of cystic fibrosis. For all the patients we made a clinical collection of the data and a biochemical study.

Results: Hypoprotidemia (protidemia < 60 g/l) was noted in 6 cases. Three cases presented a hypocalcaemia (calcemia < 2.20 mmol/l). A hypomagnesaemia (magnesium < 0.70 mmol/L) was observed in 2 cases. The totality of the patients presented zinc concentrations lower than the normal value. Iron concentrations lower than the normal (11-24 mmol/l) was noted in 5 cases. Four patients (4/13) presented a concentration of iron between 11.2 and 20 mmol/l, whereas a high concentration (32.3 mmol/l) was noted in only one case (7.7%).

Conclusion: The study of the biochemical parameters allowed to evaluate the variation of some trace elements in cystic fibrosis and their consequence on the nutritional state of the patients, which constitutes an essential element for the assessment of these patients.

Mots - clés

Mucoviscidose ; Oligoéléments. Protides ; Calcium

Key - words

Cystic fibrosis; Trace elements; Calcium; Proteins

La mucoviscidose appelée aussi fibrose kystique du pancréas est une maladie héréditaire grave à transmission autosomique récessive. Elle atteint principalement les populations d'origine européenne avec une incidence de 1/2000 à 1/4000. Elle est beaucoup moins fréquente dans les populations d'origine africaine et asiatique [1] et serait secondaire à une ou plusieurs mutations d'un gène localisé sur le bras long du chromosome 7 appelé gène CFTR [2] codant pour une protéine appelée Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) [3].

En Tunisie, la mucoviscidose était longtemps considérée comme une pathologie relativement rare. Avec le développement des moyens de diagnostic, plusieurs cas de mucoviscidose ont été diagnostiqués ces dernières années. Cependant, son incidence et sa prévalence restent encore inconnues [4].

Le but de ce travail était d'étudier les perturbations de certains paramètres biochimiques en particulier des oligoéléments chez des malades atteints de mucoviscidose dont le diagnostic a été fait par le test de la sueur et/ou l'étude génétique du gène CFTR.

PATIENTS ET MÉTHODES

Notre étude prospective a porté sur 13 enfants dont l'âge varie entre 2 mois et 12 ans. Le diagnostic de mucoviscidose a été porté chez ces malades soit par le test de la sueur pratiqué selon la technique de l'exsudose et/ou par l'étude génétique, basée sur la recherche des mutations connues et fréquentes du gène CFTR. L'identification des mutations du gène CFTR a été faite par différentes techniques de biologie moléculaire (DHPLC, DGGE, séquençage).

Pour tous les patients nous avons réalisé :

- Un recueil des données cliniques
- Une étude biochimique a été faite dans le but de décrire le statut de certains oligoéléments au cours de la mucoviscidose. Pour réaliser cette étude, des prélèvements sanguins ont été effectués. Le sang a été recueilli sur héparinate de lithium pour la détermination du fer, magnésium, calcium et protides totaux, sur tube sec pour le dosage du cuivre et du zinc. Le dosage des protides totaux, du calcium et du magnésium ont été effectués au laboratoire de Biochimie de l'Hôpital d'Enfant de Tunis par technique colorimétrique sur cobas INTEGRA. Le dosage du zinc et du cuivre a été réalisé par spectrométrie d'absorption atomique avec flamme au laboratoire de toxicologie de Tunis.

RÉSULTATS

Notre série est composée de 9 garçons et 4 filles (sex-ratio à 2,25). Dans notre étude, 54% (7/13) des patients ont présenté les premiers symptômes entre 1 mois et demi et 6 mois, 23% (3/13) pendant la période néonatale et 23% entre un an et 12 ans. Le taux de consanguinité était de 61,5% (8/13 familles). Une consanguinité de premier degré a été notée dans 4 cas (40%) et dans 4 cas il s'agissait d'une consanguinité de deuxième degré. Les malades proviennent essentiellement (61,5%) du Nord-Ouest et du Sud Tunisien. Pour les cas restants

l'origine était diverse (Bizerte, Sidi Bouzid, Kelibia, Monastir et Lybie). La présence d'un deuxième cas de mucoviscidose dans la fratrie a été notée dans une seule famille (7,69%). Des antécédents de décès dans la fratrie ont été observés dans 2 cas (15,3%).

Le diagnostic a été révélé par une symptomatologie clinique dans 92,3% des cas (12/13) et la découverte était fortuite dans un seul cas suite à l'enquête familiale.

Sur le plan clinique, la symptomatologie fonctionnelle était surtout représentée par des broncho-pneumopathies récidivantes (61,5%), une diarrhée chronique (38,46%) et une hypotrophie (38,46%).

La confirmation du diagnostic était basée sur le test de la sueur pratiqué chez 77% des patients (10/13). Pour les trois cas restants, le test n'a pas été pratiqué en raison du mauvais état général des malades. La concentration du chlore sudoral a varié de 69 mmol/L à 120mmol/L avec une concentration moyenne de 94,34 mmol/L. Les résultats du test de la sueur ont été confirmés par l'étude moléculaire du gène CFTR pratiquée chez tous les malades. Elle nous a permis de caractériser quatre types de mutations localisées dans différents exons chez 12 enfants seulement. Il s'agit de la F508del dans 42,30%, de la N1303K dans 19,25%, la E1104X était présente dans 15,4% des cas et la 711+1G→T dans 7,7% des cas. La recherche de mutations est en cours pour 1 seul cas.

La protidémie a varié de 36 à 79 g/l avec une moyenne de 58g/l. Une hypoprotidémie (protidémie < 60 g/l) a été notée dans 6 cas (46,15%). La calcémie de nos patients a varié entre 2,06 et 2,55 mmol/l avec une concentration moyenne de 2,19mmol/l (valeurs normales : 2,20-2,70 mmol/l). 23% des patients (3/13 cas) ont présenté une hypocalcémie (calcémie < 2,20 mmol/l). La magnésémie moyenne était de 0,73mmol/l (valeurs normales : 0,65-1,15 mmol/l). La concentration a varié entre 0,46 et 0,93 mmol/l. Une hypomagnésémie (magnésémie < 0,70 mmol/L) a été observée dans 2 cas (15,4%). Les concentrations du zinc sérique variaient de 54 à 80µg/100 ml avec une concentration moyenne de 66 µg/100 ml. La totalité des malades ont présenté des concentrations en zinc inférieures à la valeur normale. La concentration du fer sérique de nos patients a varié de 1,1 à 32,3mmol/l avec une concentration moyenne de 11,26 mmol/l. 5 cas (38,5%) ont présenté une concentration inférieure à la normale (11-24 mmol/l). 30,8% des patients (4/13) ont une concentration en fer entre 11,2 et 20 mmol/l, alors qu'une concentration élevée (32,3 mmol/l) a été notée dans un seul cas (7,7%).

DISCUSSION

La mucoviscidose est une affection rare mais non exceptionnelle dans notre pays. Une nette augmentation du nombre de patients diagnostiqués est observée grâce à la sensibilisation des praticiens et au développement des moyens du diagnostic. Dans notre étude, le diagnostic a été évoqué devant la positivité du test de la sueur et confirmé par la présence d'une ou plusieurs mutations du gène CFTR au cours de l'étude génétique. Quatre types de mutation ont été

identifiées; la mutation F508del connue la plus sévère et la plus fréquente dans la littérature [5] a été trouvée chez 42,3% de nos malades suivie de trois autres mutations : N1303K (19,23%), E1104X (15,4%) et 711+1G→T (7,7%). En Tunisie, la mutation F508del a été retrouvée avec une fréquence de 50,8% suivie de trois autres mutations communément retrouvées dans les pays du pourtour méditerranéen : G542 (7,96%), W1282 (6,66%) et N1303K (5,92%) [6].

L'étude des paramètres biochimiques nous a permis d'évaluer le retentissement de la mucoviscidose sur la variation de certains oligo-éléments et leur conséquence sur l'état nutritionnel des patients. En effet, une malnutrition est souvent observée dans la mucoviscidose. Sa fréquence en fonction des pays, des tranches d'âge concernées et des dates où ont été réalisées les enquêtes, varie de 10 à 60%. Sa gravité varie du déficit pondéral à des signes francs de carence protéique et énergétique [7]. Un certain nombre de carences sont spécifiques à la mucoviscidose, liées pour la plupart à la malabsorption des graisses. Il en est ainsi des oligoéléments [8]. Dans notre étude, l'hyposidérémie (fer sérique < 12 µmol/l) a été trouvé chez 38,4% des enfants. Ces résultats sont superposables aux données de la littérature où la prévalence de cette carence augmente approximative de 33% chez les cas pédiatriques à plus de 66% chez la population adulte [9]. L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* a été notée dans trois cas parmi lesquels un seul avait une concentration en fer très basse (2,7 µmol/l). Par ailleurs, il a été démontré que la carence en fer est directement liée à la sévérité suppurative de l'affection pulmonaire et à l'infection par le germe *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Ceci s'explique par le fait que le PA séquestre le fer qui constitue un substrat essentiel pour sa croissance et serait responsable de l'aggravation de la carence en fer [10]. Cette carence en fer chez les patients atteints de mucoviscidose est expliquée par l'association de plusieurs facteurs tels que l'inflammation chronique, la malabsorption, l'hémorragie digestive par hypertension portale et la carence d'apport [11].

Dans notre étude, les concentrations en zinc étaient au dessous des valeurs normales (100-160 µg/dl) pour tous les malades. Cette hypozincémie observée chez la plupart des patients pourrait expliquer le retard de croissance observé chez 53,8% des cas. Cette corrélation entre zincémie et retard de croissance a été également retrouvée dans certaines études qui ont examiné le rapport entre zinc, surface corporelle, poids, taille et le fonctionnement pulmonaire chez des jeunes enfants et adultes atteints de mucoviscidose. Selon l'étude de Halsted et Smith, il a été démontré que le zinc joue un rôle important chez les enfants atteints de mucoviscidose et qu'il existe une corrélation entre la concentration plasmatique du zinc et le retard de croissance [12]. Dans une autre étude menée chez 15 sujets âgés

de 2 à 13 ans atteints de mucoviscidose, il a été montré que la concentration moyenne du zinc des malades était plus basse par rapport aux sujets témoins mais il n'existait pas de corrélation entre le zinc et les paramètres de croissance [13]. Par ailleurs, il a été montré que des concentrations normales ou basses en zinc ont été relevées chez les enfants atteints de mucoviscidose [14, 15, 16]. Il n'y avait par ailleurs aucune corrélation entre le zinc et les paramètres de la croissance.

Peu d'études de variation de cuivre au cours de la mucoviscidose ont été rapportées. Dans notre série, la concentration du cuivre était normale chez 84,61% des patients. Elle était abaissée dans deux cas (15,38%). Dans certaines études, des concentrations en cuivre significativement élevées par rapport aux sujets témoins (120,59 µg/dl) ont été trouvées chez les sujets atteints de mucoviscidose [17]. Il n'est pas connu si ces variations sont le résultat de malabsorption de cuivre, d'un régime alimentaire insatisfaisant, de leur inflammation chronique ou un effet direct dû au défaut de transport d'ions provoqué par la maladie.

L'hypomagnésémie a été décrite chez les malades atteints de mucoviscidose. Dans une étude faite par Gupta et al, sur 160 patients atteints de mucoviscidose colligés sur une période de 8 ans, une hypomagnésémie a été notée chez 57% des patients [18]. Dans notre série, cette hypomagnésémie a été trouvée chez 15,38% des cas.

Les facteurs responsables seraient la malabsorption intestinale, la malnutrition, l'hyperaldostérisme secondaire et l'augmentation de l'excrétion urinaire du magnésium. Cette dernière pourrait être liée à la prise de certains médicaments tels que les aminosides et les diurétiques. Le traitement de l'iléus méconial serait également un facteur responsable d'une diminution rapide du taux sérique de magnésium [19].

CONCLUSION

L'étude des paramètres biochimiques nous a permis d'évaluer le retentissement de la mucoviscidose sur la variation de certains oligo-éléments (cuivre, zinc, magnésium et fer) et leur conséquence sur l'état nutritionnel des patients. Une hypozincémie a été observée chez tous les patients, 15,38% ont présenté une hypomagnésémie, une hypoprotidémie a été trouvée chez 6 cas (46,15%) et une hyposidérémie a été notée dans 38,46% des cas. Ces variations sont liées pour la plupart à la malabsorption, la dénutrition ou à l'inflammation chronique. Il est par ailleurs important d'évaluer l'état nutritionnel des patients car il constitue un élément indispensable pour la prise en charge de ces patients et justifie en cas de déficit une augmentation des apports énergétiques et le contrôle régulier du statut en oligoéléments et en vitamines.

Références

1. Hubert D. Mucoviscidose. Emc-Médecine 2005; 2: 34-41
2. De Blic J, Le Bourgeois M, Hubert D. Emc, Mucoviscidose. Pneumologie 2001; 6-040-L-25: 14p.
3. Sernet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P Et Al. Mucoviscidose:

- Physiopathologie, Génétique, Aspects Cliniques Et Thérapeutiques. Pédiatrie 2002; 4-060-P-10: 23p.
4. Chaabouni M, Krichen, Ben Halima N Et Al. La Mucoviscidose Chez L'enfant: Expérience D'un Service Tunisien De Pédiatrie

- Générale. *Tun Méd* 2004; 82: 516-525.
5. Federici S, Iron A, Reboul Mp, Desgeorges M, Claustres M, Bremont F, Bieth E. Etude Du Gène Cftr Chez 207 Patients Du Sud-Ouest De La France Atteints De Mucoviscidose: Fréquence Elevée Des Mutations N1303k Et 1811+1,6kba>G. *Arch Pédiat* 2001; 8: 150-157.
 6. Messaoud T, Bel Hadj Fredj S, Bibi A, Elion J, Ferec C, Fattoum S. Epidémiologie Moléculaire De La Mucoviscidose En Tunisie. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63: 627-30.
 7. Richardson I, Nyulasi I, Cameron K, Ball M, Wilson J. Nutritional Status Of An Adult Cystic Fibrosis Population. *Nutrition* 2000; 16: 255-259.
 8. Ginies JI, Bonnemains C. Stratégie De Prise En Charge De La Mucoviscidose. *Nutri Clin Métab* 2005; 19: 254-59.
 9. Reid Dw, Withers Nj, Francis L, Wilson Jw, Kotsimbos Tc. Iron Deficiency In Cystic Fibrosis: Relationship To Lung Disease Severity And Chronic Pseudomonas aeruginosa Infection. *Chest* 2002; 121; 48-54.
 10. Reid Dw, Kirov Sm. Iron, Pseudomonas aeruginosa And Cystic Fibrosis. *Microbiology* 2004; 150: 516-8
 11. Pond Mn, Morton Am, Conway Sp. Functional Iron Deficiency In Adults With Cystic Fibrosis. *Respirat Med* 1996; 90: 409-13.
 12. Halsted Ja, Smith Jc Jr. Plasma-Zinc In Health And Disease. *Lancet* 1970; 1: 322-24.
 13. Maqbool A, Schall Ji, Zemel Bs, Garcia-Espana Jf, Stallings Va. Plasma Zinc And Growth Status In Preadolescent Children With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 95-101.
 14. Van Biervliet S, Van Biervliet Jp, Robberecht E. Serum Zinc In Patients With Cystic Fibrosis At Diagnosis And After One Year Of Therapy. *Biol Trace Elem Res* 2006; 112:205-211.
 15. Van Biervliet S, Van Biervliet Jp, Velde Sv, Robberecht E. Serum Zinc Concentrations In Cystic Fibrosis Patients Aged Above 4 Years: A Cross-Sectional Evaluation. *Biol Trace Elem Res* 2007; 119:19-26
 16. Krebs Nf, Sontag M, Accurso Fj, Hambidge Km. Low Plasma Zinc Concentrations In Young Infants With Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133: 761-64.
 17. Percival Ss, Kauwell Gpa, Bowser E, Wagner M. Altered Copper Status In Adult Men With Cystic Fibrosis. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 614-619
 18. Gupta A, Eastham Km, Wrightson N, Spencer Da. Hypomagnesaemia In Cystic Fibrosis Patients Referred For Lung Transplant Assessment. *J Cyst Fibros* 2007; 6:360-62
 19. Holben Dh, Smith Am, Wilmott Rw. Aminoglycosides Lower Serum Magnesium Concentrations In Patients With Cystic Fibrosis: A Retrospective Study. *J Am Diet Associa* 1995; 95: 1152-1154.