Spectre mutationnel de la mucoviscidose en Tunisie : Expérience de 30 ans

HADJ FREDJ S, SAHLI C, OUALI F, OTHMANI R, BEN SALEM L, CHALBI S, OTHMANI M, DABBOUBI R, MESSAOUD T.

Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire LR00SP03, Hôpital d'Enfants Bechir Hamza, Tunis, Tunisie.

Introduction

❑ La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive grave. Ses symptômes invalidants et les complications infectieuses et fonctionnelles qui en découlent impactent l'espérance de vie des patients. A nos jours, plus de 2000 mutations du gène *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) ont été rapportées. La fréquence de ces mutations varie selon l'origine ethnique des populations.

❑ Nous rapportons dans le présent travail notre expérience de 30 ans dans l'étude moléculaire de la mucoviscidose dans notre pays.

Patients et Méthodes

❑ Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique portant sur 307 enfants âgés entre 3 jours et 17 ans avec une médiane de 4.5 mois, adressés à notre laboratoire pour suspicion de mucoviscidose entre Janvier 1994 à Aout 2024.

❑ Les concentrations sudorales en chlorures ont été déterminées par iontophorèse à la pilocarpine.

❑ L'étude moléculaire du gène responsable de la mucoviscidose a été menée par différentes techniques de biologie moléculaire : l'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant, la chromatographie liquide haute performance en conditions dénaturantes, le séquençage direct et la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Résultats et Discussion

❑ Nos malades ont été sélectionnés selon des éléments cliniques et biologiques (test de la sueur positif).

❑ Chez nos patients, les concentrations sudorales en chlorures étaient comprises entre 45mmol/L et 155mmol/L avec une moyenne de 95.04±28.11mmol/L.

Résultats et Discussion

- La mucoviscidose a été révélée principalement par des infections respiratoires récidivantes (60.26%) et/ ou une diarrhée chronique (45.6%). D'autres complications ont été également observées comme l'iléus méconial, l'ictère cholestatique, le pseudobartter et l'atrésie de l'intestin grêle. Une augmentation du nombre de malades mucoviscidosiques diagnostiqués a été notée durant les dernières années (Figure).
- Les différentes techniques de biologie moléculaire nous ont permis d'identifier 44 mutations différentes dont le défaut moléculaire le plus fréquent demeure la mutation F508del (44.46%) suivie par la mutation E1104X localisée au niveau de l'exon 17b (17.26%) (Tableau).
- De plus, 9 mutations ont été rapportées pour la première fois dans notre pays et semblent être spécifiques de notre population 2766del8, I1203V, 4268+2T→G, 1104delC, 3729delAinsTCT, 1811+5A→G, F1166C, T665S et L1043R.
- La détermination du spectre de mutations mucoviscidosiques dans notre population représente un intérêt dans un pays qui a constitué, durant des siècles, un lieu de brassage de populations de différents peuples méditerranéens, orientaux et africains.

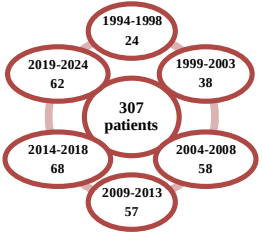

Figure - Nombre de malades diagnostiqués par année

Tableau- Les mutations CFTR les plus fréquentes identifiées chez nos malades

Mutations	Localisation	Pourcentage %
F508del	exon 10	44.46
E1104X	exon 17b	17.26
711+1 G-->T	intron 5	6,09
G542X	exon 11	6,09
N1303K	exon 21	3.25
W1282X	exon 20	2.93
W19X	exon 2	1,95
G85E	exon 3	1,95
2789+5 G-->A	intron 14b	1,62
1898+3 A-->C	intron 12	1,62
Autres	-	12.78

Conclusion

La mucoviscidose est une affection rare sans être exceptionnelle dans notre pays. Nous avons observé une nette augmentation du nombre de patients diagnostiqués au fil des années grâce à la sensibilisation des cliniciens et au développement des moyens du diagnostic. Nos résultats sont de nature à attirer l'attention sur la nécessité d'instaurer un dépistage néonatal et un registre national de la mucoviscidose dans notre pays.