Mucoviscidose chez le sujet de race noire : à propos d'un cas colligé à l'Hôpital principal de Dakar

Cystic fibrosis in black people: a case report from Main Hospital in Dakar

Fall Khadidia¹, Nakoulima Aminata Diop¹, Fall Mbene¹, Niang Tagouthi¹, Seck Aïta¹, Seye Meissa Ndew¹, Ba Idrissa Demba², Ka Amadou Sidy¹

¹ Service de Pédiatrie Hôpital Principal de Dakar – Sénégal.

² Hôpital d'enfants Albert Royer Dakar – Sénégal.

Correspondance à :

Khadidia FALL

fall_khadija2004@yahoo.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BIMScr.2021.8215>

Historique de l'article :

Reçu le 02 juillet 2021

Accepté le 10 décembre 2021

Publié le 28 décembre 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.

Pour citer l'article :

Fall K, Nakoulima A.D, Fall M, et al. Mucoviscidose chez le sujet de race noire: à propos d'un cas colligé à l'hôpital principal de Dakar. Batna J Med Sci. 2021;8(2):165-8. <https://doi.org/10.48087/BIMScr.2021.8215>

RÉSUMÉ

La mucoviscidose, encore appelée fibrose kystique du pancréas (cystic fibrosis) ou "maladie des mucus visqueux", est une maladie génétique transmise selon le mode autosomique récessif. C'est une maladie grave ubiquitaire, très fréquente chez les caucasiens. Dans cette population blanche, les auteurs s'accordent sur une fréquence de 1 sur 2 500 nouveau-nés, correspondant à une fréquence de porteurs hétérozygotes de 1/25. Dans les autres races, la fréquence serait 20 à 40 fois moindre. Si dans les pays développés la prévalence est assez bien établie grâce à des études sans cesse renouvelées, en Afrique, particulièrement la zone subsaharienne, les données sont plutôt rares. Au Sénégal, seuls quelques cas isolés ont été rapportés dont un cas en 1983 par Fall et ses coll. Il s'agit ici d'une étude rétrospective et descriptive d'un cas clinique d'une adolescente atteinte de mucoviscidose colligé et suivi en Pédiatrie à l'Hôpital Principal de Dakar au courant de septembre-octobre 2013. Dans le cadre d'une collaboration, notre patiente a également été suivie en pneumologie pédiatrique à l'hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar. Le diagnostic de Mucoviscidose a été posé devant les arguments cliniques et confirmé sur la base du test de la sueur et des tests génétiques par recherche de mutation du gène CFTR. La Mucoviscidose est une pathologie très rarement diagnostiquée dans les populations noires des pays en développement. Il faut tout de même savoir y penser devant toute pathologie respiratoire trainante associée le plus souvent à une dénutrition.

Mots Clés : Mucoviscidose, race noire, respiratoire.

ABSTRACT

Cystic fibrosis, also known as cystic fibrosis of the pancreas or "slime disease", is an autosomal recessive genetic disorder. It is a severe ubiquitous disease, very common in Caucasians. In this white population, the authors agree on a frequency of 1 in 2,500 newborns, corresponding to a frequency of heterozygous carriers of 1:25. In other races, the frequency would be 20 to 40 times lower. While in developed countries the prevalence is fairly well established thanks to constantly updated studies, in Africa, particularly in the sub-Saharan zone, data are rather rare. In Senegal, only a few isolated cases have been reported, including one case in 1983 by Fall et al. This is a retrospective and descriptive study of a clinical case of an adolescent girl with cystic fibrosis collected and followed up in pediatrics at the Hôpital Principal de Dakar during September-October 2013. As part of a collaboration, our patient was also followed up in paediatric pneumology at the Albert Royer Children's Hospital in Dakar. The diagnosis of cystic fibrosis was made on the basis of clinical arguments and confirmed on the basis of the sweat test and genetic tests for mutation of the CFTR gene. Mucoviscidosis is a very rarely diagnosed disease in black populations in developing countries. Nevertheless, it is important to know how to think about it when faced with any lingering respiratory pathology, most often associated with undernutrition.

Key words : Cystic fibrosis, black race, respiratory.

INTRODUCTION

La mucoviscidose, encore appelée fibrose kystique du pancréas (cystic fibrosis) ou "maladie des mucus visqueux", est une maladie génétique transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est due à la mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) localisé sur le chromosome 7. Ce gène code pour une protéine CFTR, canal qui régule le transport du chlore à travers la membrane des cellules. Les mutations génétiques à l'origine de l'absence, de l'insuffisance ou du dysfonctionnement de la protéine CFTR entraînent une altération de la perméabilité au chlore et au sodium de la membrane apicale des cellules épithéliales.

Il en résulte des perturbations hydro électrolytiques qui induisent une hyperviscosité des sécrétions exocrines de certains organes tels que le poumon, le pancréas, les glandes sudorales, les organes génitaux... et

génitaux... et expliquent les symptômes observés. La mucoviscidose est une maladie grave, ubiquitaire, très fréquente chez les caucasiens. Au Sénégal, seuls quelques cas isolés ont été rapportés dont un cas en 1983 par Fall et coll. [1]. La maladie est certainement sous-diagnostiquée. Nous rapportons ici le cas d'une adolescente de 14 ans chez qui le diagnostic de mucoviscidose a été posé à l'Hôpital Principal de Dakar (HPD).

OBSERVATION

AN est une adolescente de 14ans scolarisée en classe de 3^{ème}. Dans ses antécédents nous relevons une hospitalisation pour bronchiolite à l'âge de 2 mois, 3 hospitalisations pour crise d'asthme entre l'âge de 2 et 3 ans. Une notion de tuberculose pulmonaire après contage par la grand-mère est signalée à l'âge de 13 ans. L'interrogatoire note la survenue depuis plus d'un mois avant l'hospitalisation d'épisodes de toux quinteuse sans horaire particulier et

productive avec une expectoration de couleur jaune-vertâtre. Le tout évoluait dans un contexte de fièvre vespéro-nocturne et d'amaigrissement progressif. L'examen clinique retrouvait un poids à 35 kg, une taille à 163 cm avec un indice de masse corporelle (IMC) à 13 témoignant d'un retard de croissance sévère. L'état général était altéré avec une anémie clinique et une cachexie importante. À L'examen pleuropulmonaire une détresse respiratoire était notée avec tirage intercostal, diminution de l'augmentation thoracique ; et un syndrome de condensation pulmonaire bilatérale. Sur le plan endocrinien, on notait un développement pubertaire au Stade 4 de Tanner (S4P5). Le reste de l'examen physique était sans particularité.

A la paraclinique on avait un syndrome inflammatoire non spécifique avec une hyperleucocytose à polynucléose (GB : 24 790/ mm³ dont 21 110 PNN, une anémie inflammatoire avec hémoglobine : 11,6 g/dl ; VGM : 79 4 fl. ; CCMH : 33 g/100ml ; TCMH : 26,2 pg, une CRP élevée : 294 mg/l). Les prélèvements à la recherche de germe banals étaient négatifs (hémocultures répétées, ECBU). La recherche d'une tuberculose pulmonaire évolutive était négative : IDRt : négative, absence de bacille acido alcool résistant (BAAR) à l'examen bactériologique du liquide de tubage gastrique. Les fonctions rénale et hépatique étaient normales. La sérologie rétrovirale était négative.

La radiographie thoracique de face montrait un syndrome alvéolaire bilatéral avec images en « lâcher de ballons » (figure 1).

Figure 1. Radiographie thoracique de face : syndrome alvéolaire bilatéral avec images en " lâcher de ballons".

Le scanner thoracique montrait des images de pneumopathie alvéolo-interstitielle avec multiples adénopathies médiastino-hilaires, associée à des bronchectasies (figure 2).

Figure 2. Scanner thoracique : pneumopathie alvéolo-interstitielle avec multiples adénopathies médiastino-hilaires, associées à des bronchectasies.

L'endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) montrait une inflammation diffuse de la muqueuse bronchique, très marquée au lobe médian et aux deux lobes inférieurs avec des éperons épaissis ; Des sécrétions mucopurulentes épaisses abondantes étaient présentes. L'examen bactériologique du liquide de lavage broncho alvéolaire (LBA) permettait d'isoler *Pseudomonas aeruginosa*. La recherche de BAAR était négative. La recherche génétique de mutation du gène CFTR effectuée retrouvait une forme hétérozygote pour la mutation c.3140-26A>G (nomenclature traditionnelle : 3272-26A>G) 3R.

L'antibiothérapie initiale (Ceftriaxone, gentamycine, érythromycine) a été remplacée par ciprofloxacine (30 mg/Kg/Jour en IV pendant 10 jours suivi d'un relais par voie orale pendant 10 jours). Les mesures adjuvantes comprenaient une kinésithérapie respiratoire quotidienne, un sirop mucolytique (carbocystéine), un soutien nutritionnel et immunitaire (plumpy nut, vitamines) et une bonne hydratation orale.

L'évolution a été favorable avec apyrexie stable, régression de la détresse respiratoire et de la toux et prise pondérale. Elle a été hospitalisée à nouveau un mois plus tard pour un autre épisode d'infection pulmonaire sans germe isolé et traitée par pipéracilline tazobactam. Deux autres hospitalisations ont été nécessaires au cours du suivi ultérieur en Pneumologie pédiatrique pour exacerbation aiguë (surinfection broncho-pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa*). Séjournant actuellement aux Etats Unis elle est suivie à l'Hôpital John Hopkins à Baltimore dans le Maryland où l'on a isolé *Burkholderia cepacia* dans le liquide de LBA et ses expectorations. Le test de la sueur était positif avec un taux de chlore sudoral à 98 mmol/L (seuil laboratoire 29 mmol/L).

DISCUSSION

La mucoviscidose ou "maladie des mucus visqueux", est une maladie génétique transmise selon le mode autosomique récessif. C'est une maladie grave très fréquente dans la race caucasienne [2]. L'incidence est estimée à 1 cas sur 2500 naissances vivantes dans la race blanche correspondant à une fréquence de porteurs hétérozygotes de 1/25 dans les populations d'origine européenne [2]. En Europe, en France on estime le nombre de malades à 8 000 sujets ; elle touche un enfant sur 2 500 et un sujet sur 25 est hétérozygote, c'est-à-dire porteur sain [4].

Environ 250 nouveaux cas sont pris en charge chaque année [5]. Dans les autres races, la fréquence serait 20 à 40 fois moindre [3]. La Cystic Fibrosis Foundation estime le nombre de malades aux États-Unis d'Amérique à environ 30 000 enfants et adultes et à 70 000 le nombre total de malades dans le monde [6]. Au Canada, plus de 4 200 patients ont fréquenté l'une des 42 cliniques de fibrose kystique et 40% sont des enfants [7].

En Afrique l'incidence semble plus faible. Le premier cas sur peau noire remonte à 1959 en Afrique du sud [8]. Au Maroc, la prévalence de la mucoviscidose serait comprise entre 1/1680 et 1/4150, se rapprochant de celle rapportée dans les populations européennes [9]. En Algérie elle est inconnue en raison d'un manque d'études [10]. En Afrique subsaharienne l'incidence de la mucoviscidose est incertaine pour les raisons suscitées. Douze pays africains ont publié au total 26 rapports d'enquêtes moléculaires sur la cause de la mucoviscidose : Maroc, Algérie, Tunisie, Libye, Égypte, Soudan, Rwanda, Sénégal, Cameroun, Namibie, Zimbabwe et Afrique du Sud avec un total de 2 344 chromosomes ayant été examinés [11].

Au Sénégal, les études sont rares. La majorité des travaux porte sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose. Fall M. rapportait une fréquence de 1 cas pour 1003 nouveau-nés soit une incidence de 1/11847 nouveau-nés vivants de race noire

dans ses travaux [1]. BA D. en 2006 dans son étude portant sur le dépistage de la Mucoviscidose au sein d'une population de nouveau-nés noirs sénégalais (dosage de la TIR) avait retrouvé 12 cas suspects. Mais la recherche de mutations génétique était négative chez ces cas suspects [12]. Cela peut s'expliquer par le fait que les tests moléculaires disponibles ne recherchent que les mutations les plus fréquentes retrouvées dans la population blanche.

Notre patiente de sexe féminin âgée de 14 ans est le 1^{er} cas rapporté à l'Hôpital Principal de Dakar chez un enfant de race noire depuis sa création. Les différentes études n'ont pas montré de prédominance d'un sexe, toutefois le sexe féminin serait de mauvais pronostic [13].

Chez notre patiente la symptomatologie respiratoire a débuté assez tôt dans l'enfance comme en témoignent les épisodes de bronchiolite et de crises d'asthme rapportés. Cependant le diagnostic a été tardif. Cela semble lié d'une part à la méconnaissance de la maladie et d'autre part à la difficulté d'accès des moyens de diagnostic (test de la sueur et tests génétiques) ainsi qu'à leur complexité (recueil de la sueur). Dans les populations occidentales la mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques.

Dans les pays développés le diagnostic est souvent fait à la naissance dans le cadre du dépistage néonatal. Ce dépistage est réalisé en même temps que celle d'autres maladies : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose et l'hyperplasie congénitale des surrénales. En France environ 250 nouveaux cas sont pris en charge chaque année [6].

Dans nos pays la mucoviscidose n'est pas au premier rang des maladies génétiques de l'enfant. Cependant il faut déplorer l'absence d'études significatives et l'absence de dépistage des sujets ayant une symptomatologie Mucoviscidosis like : infections respiratoires à répétition, toux et bronchorrhée, retard staturo-pondéral, diarrhée chronique. Néanmoins pour notre patiente, l'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* à l'examen bactériologique du liquide de LBA a été un élément déterminant dans l'orientation diagnostique. Ce germe est souvent en cause dans les surinfections broncho-pulmonaires chez les sujets atteints de mucoviscidose. Chez notre patiente le test de la sueur était également positif. La recherche de mutation génétique a identifié une mutation très rare : c.3140-26A>G (nomenclature traditionnelle : 3272-26A>G) 3R. Ce qui confirme une forme hétérozygote de la mucoviscidose. Il existe plus de 1500 mutations du gène de la protéine CFTR.

Dans la population blanche la mutation deltaF508 est la plus fréquente. En France, une compilation récente des données obtenues à partir de 3 595 patients (soit 7 190 allèles) montre que DF508 représente 67,2 % des allèles. Les autres mutations les plus communes appartiennent aux classes 1 ou 2 : G542X (2,89 % des allèles) ; N 1303K (2,5 %) ; 1717-1G @ A (1,33 %) et 2785 + 5G @ A (1 %). Donc des études sont nécessaires pour identifier les principales mutations retrouvées dans les populations africaines. Cela permettra de mettre en place des kits diagnostics (tests génétiques spécifiques de nos populations).

Il faut par ailleurs noter que notre patiente n'avait pas de signe clinique d'insuffisance pancréatique. Il s'agit donc d'une forme pancréatico-suffisante. Il existe une corrélation entre le génotype et le phénotype en ce qui concerne l'IPE : 97 % des patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$, 72 % des patients hétérozygotes composites pour la mutation $\Delta F508$ et 36 % des patients qui ne possèdent pas cette mutation sont insuffisants pancréatiques [14].

Au Sénégal nous ne disposons pas de centre spécialisé de prise en charge de la mucoviscidose. La prise en charge de notre patiente était classique et reposait sur une antibiothérapie basée sur les résultats de l'antibiogramme, la kinésithérapie

respiratoire ainsi que les mesures hygiéno-diététiques et la vaccination (antipneumococcique, antigrippale).

Elle a bénéficié d'une prise en charge multidisciplinaire dans le cadre d'une collaboration inter hospitalière. L'évolution était favorable (éradication du germe, gain pondéral, poursuite de la scolarité) de 2013 jusqu'à son voyage aux Etats-Unis où elle achève ses études de deuxième cycle. Les hospitalisations répétées et fréquentes expliquent le retard scolaire et soulèvent encore une fois la problématique du retard diagnostique.

CONCLUSION

La Mucoviscidose est une pathologie très rarement diagnostiquée dans les populations noires des pays en développement. Il faut tout de même savoir y penser devant toute pathologie respiratoire trainante associée le plus souvent à une dénutrition. La confirmation diagnostique repose sur les tests génétiques. Néanmoins ils ne sont pas toujours accessibles. Tuberculose et mucoviscidose ne sont pas incompatibles ; il faut savoir y penser surtout-devant un terrain de malnutrition sévère, rebelle au traitement.

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

RÉFÉRENCES

1. Fall M, Ba M, Sarr M, Senghor G. Neonatal screening for Mucoviscidosis in Senegal using the BM-Test, Dakar Med. 1983 ;28(4): 713-24.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1891-904. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60327-5. Epub 2009 May 4. PMID: 19403164.
3. Gilly R. In Pédiatrie Volume. Pneumologie Cardiologie. David M, Floret D. Ed SIMEP; Paris: 1986. 248 p. ISBN : 9782853342339.
4. Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, et coll. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques, Encyclopédie Médico-chirurgicale 4-060-P-10, 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS
5. Carles S, Desgeorges M, Goldman A, Thiant R, Guittard C, Kitazos CA, et al. First report of CFTR mutations in black cystic fibrosis patients of southern African origin. J Med Genet. 1996 Sep;33(9):802-4. doi: 10.1136/jmg.33.9.802. PMID: 8880589; PMCID: PMC1050743.
6. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am J Epidemiol. 1996 May 15;143(10):1007-17. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008664. PMID: 8629607.
7. The canadian cystic fibrosis registry. 2016 annual data report (Canada): Cystic Fibrosis Canada; Novembre 2017. [Enligne] <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/2016%20Registry%20Annual%20Data%20Report.pdf> cysticfibrosis.ca Consulté le 30 janvier 2019.
8. Stewart C, Pepper MS. Cystic fibrosis on the African continent. Genet Med. 2016 Jul;18(7):653-62. doi: 10.1038/gim.2015.157. Epub 2015 Dec 10. Erratum in: Genet Med. 2016 Apr;18(4):418. PMID: 26656651.
9. Ratbi I, Sefiani A. La mucoviscidose au Maroc, mais où sont passés les malades?. Revue Méditerranéenne de Génétique Humaine, 2010, 1, pp.45-46. fffhal-00634746f.
10. YAHIA Mouloud. Diagnostic, Physiopathologie et Génétique de la Mucoviscidose dans la population de l'est et sud-algérien [gène cftr et l'absence bilatérale des canaux déferents (abcd)], Thèse présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat d'État en Biologie Physiologie Animale Option : Biologie Moléculaire, 26 février 2007.
11. Feuillet-Fieux MN, Ferrec M, Gigarel N, Thuillier L, Sermet I, Steffann J, Lenoir G, Bonnefont JP. Novel CFTR mutations in black cystic fibrosis patients. Clin Genet. 2004 Apr;65(4):284-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00230.x. PMID: 15025720.
12. Ba D, Dépistage de la Mucoviscidose au sein d'une population de nouveau-nés noirs sénégalais. Thèse pour obtenir le titre de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'état). Université Cheikh Anta Diop de 9 Dakar ;2009, p162 [En ligne] <https://bibnum.ucad.sn/viewer.php?c=thm&d=THM-47122> bibnum.ucad.sn Consulté le 10 février 2019.

12. Sweezey NB, Smith D, Corey M, Ellis L, Carpenter S, Tullis DE, Durie P, O'Brodovich HM. Amiloride-insensitive nasal potential difference varies with the menstrual cycle in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Jun;42(6):519-24. doi: 10.1002/ppul.20624. PMID: 17469152.
13. Kerem E, Corey M, Kerem BS, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, Tsui LC, Durie P. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis--analysis of the most common mutation (delta F508). *N Engl J Med*. 1990 Nov 29;323(22):1517-22. doi: 10.1056/NEJM199011293232203. PMID: 2233932.

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